

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

APLICAÇÕES CLÍNICAS DO ÁCIDO HIALURÓNICO NA MEDICINA DENTÁRIA: UMA ABORDAGEM TANTO TERAPÊUTICA COMO ESTÉTICA

Trabalho submetido por
Bárbara Moreira de Souza
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

APLICAÇÕES CLÍNICAS DO ÁCIDO HIALURÓNICO: UMA ABORDAGEM TANTO TERAPÊUTICA COMO ESTÉTICA

Trabalho submetido por
Bárbara Moreira de Souza
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Pedro Abecasis

outubro de 2025

Dedicatória:

À vida, pelas lições. Às oportunidades, pelos caminhos. E às pessoas, pelo amor e pela fé.

*“Para ser grande, sê inteiro:
Nada teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa.
Põe quanto és
No mínimo que fazes.”*

Ricardo Reis

Agradecimentos

À Egas Moniz School of Health & Science, pela oportunidade de formação e pelo contributo fundamental para o meu crescimento académico e pessoal.

Ao meu orientador, Professor Doutor Pedro Abecasis, pela compreensão.

À minha mãe, por tudo o que deu, mesmo quando tinha tão pouco para si, e por me ensinar, todos os dias, o verdadeiro significado de força e generosidade.

À minha família, em especial ao Martim, pela alegria e carinho constantes, e ao meu pai, pela sua presença ao longo do caminho.

Ao Diogo, por seres o meu refúgio nos dias difíceis e o meu ponto de equilíbrio quando o mundo parecia demasiado. Pela serenidade com que me ouves, pela força tranquila que me dás e por acreditares em mim, mesmo quando eu duvidava. Obrigada por me mostrares, todos os dias, que o amor se constrói na paciência, na ternura e na presença silenciosa.

À Mafalda, pelo apoio constante e pelos conselhos sensatos que sempre me transmitiste, guiando-me com tranquilidade e bom senso em cada etapa deste percurso.

À Mariana, por estares sempre presente, por compreenderes sem precisar de muitas palavras e por seres, em tudo, um pilar de amizade sincera.

À Rebeca, pela bonita surpresa que foi encontrar-te. Chegaste tarde, mas foste um grande apoio num momento em que precisei — e, mesmo em pouco tempo, tornaste-te alguém que levarei comigo.

A todos os que me acompanharam neste caminho, o meu sincero obrigada, de coração.

Resumo

A Medicina Dentária tem-se afirmado como uma área da saúde em constante evolução, ultrapassando a perspectiva tradicional centrada exclusivamente na cavidade oral e adotando uma visão mais holística do indivíduo.

Atualmente, esta disciplina reconhece a complexa interação bidirecional entre a saúde oral e a saúde sistêmica, valorizando fatores biológicos, funcionais e estéticos que influenciam o bem-estar global do paciente.

Neste contexto, a atuação clínica incide sobre o sistema estomatognático — responsável por funções vitais como a mastigação, deglutição, fonação e expressão facial — cuja integridade é essencial para a qualidade de vida. Assim, substâncias como o ácido hialurônico (AH), tradicionalmente utilizadas noutras áreas médicas, ganharam relevância crescente na prática dentária.

O tratamento contemporâneo requer mais do que uma análise localizada da cavidade oral; exige uma abordagem integrada e personalizada, alinhada com a valorização crescente da estética e da harmonia facial. Neste enquadramento, o AH destaca-se pelas suas propriedades biológicas únicas, nomeadamente a biocompatibilidade, a elevada capacidade de retenção hídrica, a ação anti-inflamatória e o potencial regenerativo, que sustentam a sua aplicação em múltiplos contextos clínicos.

Esta revisão narrativa tem como objetivo analisar as aplicações clínicas do AH na Medicina Dentária, explorando tanto as suas utilizações terapêuticas como estéticas, e sublinhando a importância de uma prática baseada na evidência científica.

Palavras-Chave: ácido hialurónico, saúde oral, estética facial, medicina dentária

Abstract

Dentistry has established itself as a constantly evolving field of healthcare, surpassing the traditional perspective focused exclusively on the oral cavity and adopting a more holistic view of the individual.

Nowadays, this discipline recognizes the complex bidirectional interaction between oral and systemic health, valuing biological, functional, and aesthetic factors that influence the patient's overall well-being.

In this context, clinical practice focuses on the stomatognathic system — responsible for vital functions such as mastication, swallowing, speech, and facial expression — whose integrity is essential for quality of life. Consequently, substances such as hyaluronic acid (HA), traditionally used in other medical areas, have gained increasing relevance in dental practice.

Contemporary treatment requires more than a localized analysis of the oral cavity; it demands an integrated and personalized approach, in line with the growing emphasis on aesthetics and facial harmony. Within this framework, HA stands out for its unique biological properties, including biocompatibility, high water retention capacity, anti-inflammatory action, and regenerative potential, supporting its application in multiple clinical contexts.

This narrative review aims to analyze the clinical applications of HA in Dentistry, exploring both its therapeutic and aesthetic uses, and highlighting the importance of an evidence-based clinical practice.

Keywords: hyaluronic acid, oral health, facial aesthetics, dentistry

Índice

Resumo	1
Abstract.....	3
Lista de abreviaturas	6
I. Introdução.....	9
II. Desenvolvimento	13
Capítulo 1: Introdução ao Ácido Hialurónico	13
1.1. Aspectos fundamentais do AH	13
1.1.1. Estrutura, biossíntese e evolução histórica	13
1.1.2. Distribuição tecidual e propriedades biológicas.....	17
1.1.3. Metabolismo, degradação e implicações	19
Capítulo 2 – Aplicações Terapêuticas do Ácido Hialurónico na Medicina Dentária	23
2.1. Aplicações periodontais do AH	23
2.1.1. Fisiopatologia da doença periodontal	23
2.1.2. Regeneração da papila interdental	27
2.1.3. Tratamento das recessões gengivais	31
2.1.4. O papel do AH na terapia e regeneração periodontal	35
2.2. Aplicações cirúrgicas do AH na Medicina Dentária.....	38
2.3. Aplicações do AH na Articulação Temporomandibular	41
2.4. Aplicações do AH nas úlceras orais.....	43
2.5. Aplicações do AH na Implantologia	46
2.6. Aplicações do AH na Odontopediatria	48
Capítulo 3 – Aplicações Estéticas do Ácido Hialurónico.....	51
3.1. Fundamentos biológicos e clínicos.....	51
3.2. Aplicações estéticas e segurança clínica.....	53
III. Conclusão	59
Referências bibliográficas	63

Lista de Abreviaturas

A-PRF – Plasma rico em fibrina avançado
ACDM – Matriz dérmica acelular
AH – Ácido hialurónico
AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides
ATM – Articulação temporomandibular
ATM-OA – Osteoartrite da articulação temporomandibular
BOP – Sangramento à sondagem
BTX – Toxina botulínica
CAF – Retalho avançado coronal
CAL – Nível clínico de inserção
CaHA – Hidroxiapatite de cálcio
CD44 – Cluster of Differentiation 44
CHX – Clorohexidina
CM – Matriz de colagénio
CRC – Recobrimento radicular completo
CTG – Enxerto de tecido conjuntivo subepitelial
DC/TMD – Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders
DTM – Disfunção temporomandibular
EAR – Estomatite aftosa recorrente
ECG – Exsudado crevicular gengival
EGF – Fator de crescimento epidérmico
EMD – Derivado da matriz do esmalte
FDA – Food and Drug Administration
FCG – Fluido crevicular gengival
FGF – Fator de crescimento dos fibroblastos
FGG – Enxerto gengival livre
GAG – Glicosaminoglicano
GBR – Regeneração óssea guiada
HAS – Hialuronano-sintase
HARE – Hyaluronic Acid Receptor for Endocytosis
HMW-AH – Ácido hialurónico de elevado peso molecular
HSV – Vírus Herpes simplex

HYAL – Hialuronidase
IG – Índice gengival
IGF – Fator de crescimento semelhante à insulina
IL-1 β – Interleucina 1 beta
IL-6 – Interleucina 6
IP – Índice de placa (Plaque Index)
LMW-AH – Ácido hialurónico de baixo peso molecular
MEC – Matriz extracelular
MTA – Agregado trióxido mineral
NASHA – Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid
OFD – Desbridamento com retalho aberto
OMD – Ordem dos Médicos Dentistas
PD – Profundidade de sondagem
PDGF – Fator de crescimento derivado das plaquetas
PDL-Fib – Fibroblastos do ligamento periodontal
PGE₂ – Prostaglandina E₂
PLLA – Ácido poli-L-láctico
PMMA – Polimetilmetacrilato
PRF – Fibrina rica em plaquetas
PRP – Plasma rico em plaquetas
PVP – Polivinilpirrolidona
RANKL – Ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa-B
RG – Recessão gengival
RHAMM – Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility
ROS – Espécies reativas de oxigénio
SRP – Alisamento radicular (
TGF- β – Fator de crescimento transformador beta
TLR2/4 – Toll-like Receptors 2 e 4
TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
UAR – Úlcera aftosa recorrente
UTO – Úlcera traumática oral
VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

I. INTRODUÇÃO

A Medicina Dentária encontra-se num processo contínuo e profundo de evolução, acompanhando de forma proporcional os avanços sociais, científicos e tecnológicos das últimas décadas (Manfredini et al., 2023). Mais do que uma disciplina centrada exclusivamente na cavidade oral, reconhece-se hoje que esta área integra um modelo de saúde multidisciplinar, no qual a boca e o corpo estão interligados de forma indissociável.

Esta ciência dedica-se ao estudo, prevenção, diagnóstico e tratamento das anomalias e doenças dos dentes, da boca, dos maxilares e das estruturas anexas. Tal definição sustenta uma prática clínica abrangente, que ultrapassa a reabilitação funcional da cavidade oral e integra abordagens voltadas para a melhoria da estética facial e para a promoção do bem-estar geral do paciente. Esta evolução representa não apenas uma resposta às expectativas contemporâneas dos pacientes, mas também a maturação da Medicina Dentária enquanto disciplina da área da saúde, apta a intervir com segurança e competência na confluência entre a função e a estética (Lei n.º 44/2003, de 22 de agosto: Segunda alteração ao Estatuto da Ordem dos Médicos Dentistas, 2003; Ordem dos Médicos Dentistas, 2024; Torre et al., 2023).

Neste novo paradigma, substâncias como o ácido hialurónico (AH), outrora consideradas exclusivas de outras especialidades médicas e frequentemente associadas apenas a finalidades estéticas, passaram a assumir um papel terapêutico relevante na prática dentária, despertando, nos últimos anos, um interesse científico e clínico crescente (Maci et al., 2024).

A versatilidade terapêutica e estética do AH é reconhecida em diversas áreas clínicas, justificando a sua crescente integração na Medicina Dentária — embora ainda relativamente desconhecida por muitos profissionais (Maci et al., 2024).

O AH é uma molécula naturalmente presente no organismo humano, localizada em tecidos como a pele, articulações, olhos e mucosa oral. Por ser biocompatível, biodegradável e reversível, é considerado seguro para uso clínico, possuindo ainda elevada capacidade de retenção de água, propriedades viscoelásticas e papel determinante na regeneração tecidual e no controlo da inflamação. Estas características conferem-lhe singularidade e sustentam o seu potencial de aplicação em diferentes contextos clínicos e estéticos (Miglani et al., 2023).

Atualmente, a Harmonização Orofacial (HOF) é amplamente reconhecida como um conjunto de procedimentos clínicos integrados com as diferentes especialidades da Medicina Dentária, cujo principal objetivo é promover o equilíbrio morfofuncional das estruturas orais e crânio-cérvico-faciais (Regulamento n.º 725/2024: Aprova o Regulamento de Acesso à Competência Setorial de Harmonização Orofacial, 2024).

A HOF tem raízes históricas em áreas como a biologia molecular, a farmacologia e a medicina, e o século XX foi palco de avanços determinantes, particularmente com a descoberta do AH em 1934 por Karl Meyer e John Palmer, a partir do humor vítreo bovino. Desde então, o AH tem sido alvo de intensa investigação, culminando em descobertas clínicas relevantes e pioneiras para a prática médica (Fallacara et al., 2018; Miglani et al., 2023).

No contexto da Medicina Dentária, a Ortodontia foi uma das primeiras especialidades a reconhecer os benefícios da utilização do AH em associação com procedimentos de HOF, sendo posteriormente acompanhada por áreas como a Cirurgia Oral, Periodontologia, Dor Orofacial e Disfunção Temporomandibular (DTM). Torna-se, por isso, essencial reconhecer a relevância deste composto, cuja singularidade reside na união entre função e estética, pilares fundamentais da prática clínica moderna, em benefício de um cuidado integrado e centrado no paciente (Ordem dos Médicos Dentistas, 2024).

A crescente procura por procedimentos minimamente invasivos e esteticamente conservadores levou a Ordem dos Médicos Dentistas (OMD) a reconhecer formalmente, em 2021, a HOF como uma competência específica no âmbito da Medicina Dentária (Ordem dos Médicos Dentistas, 2021). Esta evolução, acompanhada de um aumento expressivo da procura, culminou em 2024 com a definição de critérios técnicos e científicos estruturados, englobando conteúdos funcionais, formação especializada, técnicas diferenciadas e delimitação do respetivo âmbito de atuação, refletindo o papel crescente desta área na prática clínica (Ordem dos Médicos Dentistas, 2024).

A HOF tem-se afirmado como uma vertente essencial da Medicina Dentária, reunindo intervenções terapêuticas e estéticas na região orofacial. Mais do que técnicas isoladas, constitui um processo clínico estruturado, que se inicia com uma avaliação minuciosa, seguida de diagnóstico e planeamento individualizado, com o objetivo de alcançar equilíbrio e harmonia facial. Para além da correção de assimetrias e da melhoria funcional, estas abordagens valorizam uma estética natural, sempre respeitando os limites

da prática dentária e restringindo-se à região crânio-cérvico-facial (Ordem dos Médicos Dentistas, 2024).

Neste enquadramento, é fundamental que a HOF seja conduzida sob uma perspectiva ética, científica e responsável, centrada na saúde, funcionalidade e bem-estar do paciente. A prática deve afastar-se de abordagens de caráter meramente comercial, exigindo do médico dentista competência técnico-científica, pensamento clínico rigoroso e profundo conhecimento anatómico e fisiológico (Ordem dos Médicos Dentistas, 2024).

Assim, torna-se indispensável preparar as futuras gerações de profissionais com formação sólida e atualizada. A integração da HOF nos currículos de Medicina Dentária tem sido amplamente defendida, com autores a sugerirem a inclusão da toxina botulínica (BTX) na disciplina de Farmacologia, dos preenchedores dérmicos em Materiais Dentários, e do estudo da anatomia e fisiologia do envelhecimento facial nas respetivas unidades curriculares (Manfredini et al., 2023)

Esta dissertação de mestrado tem como objetivo sistematizar e refletir sobre as principais aplicações do AH na Medicina Dentária, procurando construir um guia prático que auxilie o médico dentista a utilizar este recurso de forma segura, eficaz e baseada na evidência científica. O trabalho aborda as vertentes terapêutica e estética, procurando identificar lacunas na literatura e sugerir caminhos para futuras investigações e boas práticas clínicas, numa área em constante expansão e de crescente relevância.

A metodologia adotada baseou-se numa revisão narrativa da literatura científica nacional e internacional, incluindo livros, monografias e artigos em texto integral. As fontes foram consultadas em repositórios universitários, bibliotecas institucionais e plataformas digitais como PubMed, SciVerse, Web of Science e Google Scholar. O objetivo consistiu em identificar, selecionar e analisar bibliografia atualizada e relevante, abordando de forma abrangente as aplicações terapêuticas e estéticas do AH na Medicina Dentária.

II. DESENVOLVIMENTO

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO AO ÁCIDO HIALURÓNICO

1.1. Aspetos fundamentais do AH

1.1.1. Estrutura, biossíntese e evolução histórica

O AH, também designado por hialuronano ou hialuronato, integra a família dos glicosaminoglicanos (GAG), habitualmente polissacáridos lineares sulfatados. Distingue-se, contudo, por ser um GAG homogéneo e não sulfatado, constituído por unidades repetidas de dissacáridos, o que lhe confere uma estrutura linear única e simples (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020; Carton & Malatesta, 2024).

Quimicamente, o termo “hialuronano” engloba tanto a forma ácida não sulfatada (AH) como as suas formas salinas, designadamente o hialuronato de sódio e o hialuronato de potássio (Dababseh et al., 2025). A fórmula química é $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$, e o peso molecular varia amplamente em função do comprimento da cadeia, situando-se geralmente entre 1 e 10 milhões de Daltons (Miglani et al., 2023). Estas cadeias podem atingir desde poucos micrómetros até cerca de 25 μ m, justificando a notável capacidade de retenção hídrica e o papel central do AH na manutenção da integridade e elasticidade dos tecidos (Sahu et al., 2024).

Do ponto de vista estrutural, o AH é uma cadeia aniónica composta por unidades alternadas de ácido D-glucurónico e N-acetil-D-glucosamina, unidas por ligações glicosídicas $\beta(1-3)$ e $\beta(1-4)$ (Derwich et al., 2021; Lierova et al., 2022). Ao contrário dos restantes GAG, não se liga a proteínas centrais nem sofre modificações pós-sintéticas, sendo sintetizado e libertado diretamente para o espaço extracelular, onde desempenha funções estruturais e biológicas essenciais (Ghatge & Ghatge, 2023; Litwiniuk & Krejner, 2016).

Entre as suas propriedades químicas mais relevantes destaca-se a elevada hidrofília, resultante da forte afinidade das suas cadeias poliméricas pelas moléculas de água (Carton & Malatesta, 2024; Miglani et al., 2023). Quando dissolvido em soluções aquosas, o AH forma extensas redes de ligações de hidrogénio entre grupos carboxilo e N-acetil adjacentes, o que lhe confere rigidez conformacional e excecional capacidade de retenção

hídrica. Estas características explicam as suas propriedades viscoelásticas e a importância na manutenção da integridade e elasticidade dos tecidos conjuntivos (Casale et al., 2016; Cervino et al., 2021; Vasvani et al., 2020).

Os GAG são sintetizados no aparelho de Golgi, onde se ligam covalentemente a proteínas, originando proteoglicanos com funções estruturais e regulatórias na matriz extracelular (MEC). Pela composição das unidades dissacáridas repetitivas, classificam-se em heparina/heparan sulfato, condroitina/dermatan sulfato, queratan sulfato e hialuronano (Lierova et al., 2022). A MEC constitui o principal microambiente de atuação do AH: uma rede tridimensional que fornece suporte estrutural e regula adesão, comunicação e diferenciação celular. A sua composição varia consoante o tecido, condicionando as taxas de síntese e degradação e, conseqüentemente, a concentração e a função do AH em cada compartimento (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020). Amplamente distribuído no organismo, o AH é um dos principais componentes da MEC, participando na proliferação e migração celular, bem como na manutenção da hidratação e da dinâmica tecidual (Al-Saadi & Al-Quisi, 2023; Marinho et al., 2021; Sahu et al., 2024; Vasvani et al., 2020).

A síntese do AH é catalisada pelas hialuronano-sintases (HAS), enzimas integrais de membrana responsáveis pela polimerização sequencial do ácido D-glucurónico e da N-acetilglucosamina, extrudando o polímero diretamente para o espaço extracelular (Vasvani et al., 2020). Existem três isoformas principais — HAS1, HAS2 e HAS3 — cuja expressão e atividade variam conforme o tipo celular e o tecido. Os sinoviócitos tipo B, morfológicamente semelhantes a fibroblastos, são os principais produtores de AH no fluido sinovial e na cartilagem (Derwich et al., 2021).

Em humanos, HAS1 e HAS2 sintetizam predominantemente polímeros de elevado peso molecular (até cerca de 2000 kDa), enquanto a HAS3 origina cadeias mais curtas (200–300 kDa) (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020; Derwich et al., 2021). No periodonto e noutros tecidos mineralizados e não mineralizados, o AH é produzido por fibroblastos, queratinócitos, condrócitos e osteoblastos, podendo a sua síntese aumentar em resposta a estímulos inflamatórios ou endotoxinas (Dababseh et al., 2025; Sahu et al., 2024).

A degradação do AH é mediada pelas hialuronidases (HYAL), cujos domínios ativos fragmentam o polímero em oligossacáridos de menor peso molecular. Existem várias isoformas humanas com diferenças subtis, mas todas partilham um sítio ativo responsável pela ligação ao substrato e pela catálise (Miglani et al., 2023). Estas enzimas regulam o

turnover do AH, garantindo o equilíbrio dinâmico entre síntese e degradação nos diferentes tecidos, incluindo os orais (Eliezer et al., 2019; Rodríguez-Aranda et al., 2022).

Entre as isoformas mais estudadas destacam-se a HYAL1, ativa em tecidos somáticos, e a HYAL2, associada à membrana celular. Ambas fragmentam o polímero em oligossacáridos de baixo peso molecular que, embora biologicamente ativos, podem induzir respostas inflamatórias quando acumulados em excesso (Fallacara et al., 2018). Além da via enzimática, o AH pode ser degradado por mecanismos oxidativos mediados por espécies reativas de oxigénio (ROS), que promovem a clivagem das cadeias poliméricas e a formação de fragmentos de menor peso molecular, um processo associado ao stress oxidativo e a condições patológicas como inflamação crónica, envelhecimento tecidular e tumorigénese (Lierova et al., 2022).

Após degradação, o AH é removido predominantemente pelo fígado ($\approx 85\text{--}90\%$) e, em menor grau, pelos rins e pela drenagem linfática. Parte da renovação ocorre localmente nos tecidos e gânglios linfáticos, originando produtos finais como CO_2 , H_2O e ureia, posteriormente metabolizados pelos hepatócitos (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020; Sahu et al., 2024).

Os primeiros registos relativos ao AH remontam a 1880, quando Portes identificou no humor vítreo uma substância distinta dos mucoides conhecidos na córnea e na cartilagem, à qual atribuiu o nome de hialomucina. Posteriormente, em 1918, Levene e Lopez-Suarez detetaram no corpo vítreo e no sangue do cordão umbilical um polissacárido até então desconhecido, ampliando o conhecimento sobre esta molécula (Fallacara et al., 2018).

O marco histórico determinante ocorreu em 1934, quando Karl Meyer e John Palmer, da Universidade de Columbia (Nova Iorque), isolaram sistematicamente a molécula a partir do humor vítreo bovino. Designaram-na “ácido hialurónico”, nome derivado do termo grego *hyalos* (“vidro”) e da presença de um ácido urónico na sua composição. Este trabalho pioneiro estabeleceu as bases para a caracterização estrutural e funcional do AH, que se viria a revelar uma das macromoléculas naturais mais versáteis e biologicamente relevantes (Sahu et al., 2024).

Nas décadas seguintes, o AH foi isolado a partir de várias fontes naturais, incluindo a crista de galo e culturas de *Streptococcus*, o que consolidou o seu interesse científico e clínico (Lierova et al., 2022). A primeira aplicação médica surgiu na década de 1970, com formulações destinadas à cirurgia oftálmica. Em 1979, Balazs desenvolveu um método

de extração e purificação mais eficiente, e, nas décadas seguintes, a fermentação bacteriana permitiu uma produção estável e segura em larga escala (Fallacara et al., 2018; Iaconisi et al., 2023).

Atualmente, o AH é obtido a partir de múltiplas fontes naturais e biotecnológicas. As cristas de galo permanecem entre as origens animais mais utilizadas, embora o uso de estirpes bacterianas, como *Streptococcus zooepidemicus*, tenha revolucionado a produção industrial em ambiente controlado. Espécies como *Bacillus*, *Agrobacterium*, *Escherichia coli* e *Lactococcus* têm sido geneticamente modificadas para otimizar a biossíntese, reduzindo custos e aumentando a pureza do produto. Estes processos, contudo, podem implicar risco de contaminação por proteínas, toxinas ou vírus, exigindo purificação rigorosa antes da aplicação clínica. Mais recentemente, organismos marinhos têm sido estudados como alternativa promissora e sustentável, associada a menor risco biológico (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020).

O AH obtido por estas vias mantém uma estrutura praticamente idêntica à da molécula endógena humana, preservando a sua biocompatibilidade e funcionalidade. Devido, porém, à rápida degradação enzimática pelas HYAL, introduziram-se modificações químicas destinadas a prolongar a estabilidade e o tempo de permanência nos tecidos, otimizando o desempenho terapêutico (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020).

A evolução histórica do AH ilustra a sua transição de composto natural para biomaterial de referência. A partir da década de 1980, consolidou-se como recurso terapêutico e farmacêutico amplamente utilizado, com impacto significativo na medicina regenerativa e estética (Fallacara et al., 2018).

Na Medicina Dentária, o interesse clínico pelo AH emergiu de forma mais tardia: em 1997, Vangelisti e Pagnacco relataram as primeiras aplicações periodontais, abrindo caminho à integração desta biomolécula em procedimentos regenerativos e estéticos (Sahu et al., 2024).

1.1.2. Distribuição tecidual e propriedades biológicas

O AH encontra-se amplamente distribuído no organismo humano, estando particularmente concentrado nas articulações sinoviais, tecidos conjuntivos e epiteliais, bem como em diversos fluidos biológicos, como a saliva, o soro sanguíneo e o fluido crevicular gengival (FCG) (Ghatge & Ghatge, 2023), onde contribui para as propriedades viscoelásticas e lubrificantes desses meios (Malcangi et al., 2025).

Integra a substância fundamental dos tecidos mineralizados e não mineralizados, incluindo o periodonto, e está igualmente presente em diversos tecidos humanos, como a pele e o humor vítreo. As suas concentrações são mais elevadas nos tecidos moles — nomeadamente na gengiva e no ligamento periodontal —, onde é sintetizado por fibroblastos e queratinócitos, desempenhando um papel essencial na homeostase e regeneração do aparelho de suporte dentário (Onisor et al., 2022; Sahu et al., 2024).

Nos tecidos periodontais, o AH é também produzido por cementoblastos e osteoblastos, assegurando a integridade funcional e estrutural dessas estruturas (Rojas et al., 2022). Em menor quantidade, encontra-se nos tecidos mineralizados, como o cimento e o osso alveolar (Karakostas, 2022).

O AH é igualmente detetado na saliva, em concentrações variáveis entre cerca de 148 e 1270 ng por miligrama de proteína na saliva total não estimulada — valores influenciados por fatores individuais e ambientais, como dieta, higiene oral, morfologia, estado sistémico e presença de patologia oral (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020).

Graças à sua notável capacidade higroscópica, o AH desempenha um papel essencial na hidratação, transporte hídrico e manutenção do equilíbrio osmótico dos tecidos. No periodonto, constitui um dos principais componentes da substância fundamental, favorecendo a lubrificação, difusão de moléculas e interações com fatores de crescimento que asseguram a integridade estrutural e homeostase tecidual (Sahu et al., 2024).

As suas cadeias aniónicas formam redes tridimensionais dinâmicas e flexíveis em soluções aquosas, sustentadas por ligações de hidrogénio e interações hidrofóbicas, permitindo a migração celular e a permeabilidade seletiva a moléculas sinalizadoras — propriedades indispensáveis à reparação e regeneração tecidual (Marinho et al., 2021; Sahu et al., 2024).

Para além das suas propriedades estruturais, o AH distingue-se pela excepcional capacidade de reter água e pelas propriedades viscoelásticas que sustentam funções mecânicas e biológicas de grande relevância. Atua como lubrificante e amortecedor natural, protegendo os tecidos contra forças mecânicas externas e contribuindo para a manutenção da elasticidade, do turgor e da hidratação tecidular — especialmente na pele, mucosas e meio articular (Fallacara et al., 2018; Lierova et al., 2022; Miglani et al., 2023).

O AH apresenta natureza bioquímica e biofísica singular que, aliada à sua elevada viscosidade, biocompatibilidade e capacidade de integração tecidular, lhe confere propriedades lubrificantes, anti-inflamatórias, anti-edematosas e regenerativas de grande relevância clínica (Cervino et al., 2021). A sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e ausência de imunogenicidade permitem uma utilização segura e eficaz em diferentes tecidos, promovendo a reparação tecidular, o controlo do edema e a redução da dor (Lierova et al., 2022; Sahu et al., 2024).

Estudos em modelos animais e ensaios clínicos em humanos demonstraram que o AH estimula a reepitelização, melhora a elasticidade do tecido conjuntivo, aumenta a densidade microvascular e acelera a cicatrização, reduzindo significativamente o tamanho das lesões (Eliezer et al., 2019).

Durante o processo de cicatrização, acumula-se rapidamente na área lesada, interagindo com a rede de fibrina e a matriz provisória, onde modula a inflamação, estimula a migração celular e promove a síntese de colagénio e citocinas. Estas ações criam um microambiente biologicamente favorável à regeneração e remodelação tecidular (Marinho et al., 2021; Rodríguez-Aranda et al., 2022).

De forma integrada, o AH regula as diferentes fases da cicatrização — inflamatória, proliferativa e de remodelação —, controlando o edema local e a resposta inflamatória excessiva. As suas propriedades bacteriostáticas, fungistáticas, osteoindutoras e pró-angiogénicas reforçam o seu potencial como biomaterial de eleição na reparação e regeneração tecidular (Al-Saadi & Al-Quisi, 2023; Eliezer et al., 2019).

A combinação de propriedades físico-químicas, biológicas e bioativas confere ao AH um papel multifuncional nas terapias dentárias e médicas contemporâneas. Pela sua ação anti-inflamatória, capacidade de promover a angiogénese e estimular a regeneração de tecidos moles e duros, consolida-se como biomolécula versátil, biocompatível e segura, com

elevado potencial para integrar abordagens terapêuticas e regenerativas (Casale et al., 2016; Sahu et al., 2024).

O AH participa ativamente nas fases de inflamação, formação de tecido de granulação, epitelização e remodelação tecidular — processos fundamentais à cicatrização periodontal. Nas terapias periodontais não cirúrgicas, os seus efeitos anti-inflamatórios, anti-edematosos e antibacterianos têm sido amplamente documentados, sendo proposto que a sua ação anti-inflamatória resulte da capacidade do AH exógeno em sequestrar prostaglandinas, metaloproteinases e outras moléculas bioativas (Eliezer et al., 2019).

Além de promover a regeneração óssea e a angiogénese, o AH regula funções celulares fundamentais, como a adesão, proliferação e diferenciação, reforçando o seu papel essencial na homeostase e renovação tecidular (Iaconisi et al., 2023; Marinho et al., 2021; Rodríguez-Aranda et al., 2022). As suas propriedades — incluindo viscoelasticidade, higroscopicidade, efeito osteoindutor e ação anti-edematosa — explicam o seu envolvimento nos mecanismos de reparação, favorecendo a formação do coágulo, a angiogénese e a osteogénese, mediadas pela interação com proteínas de ligação específicas nos recetores de superfície celular (Mehta et al., 2022).

O uso exógeno do AH em formulações biomédicas, como hidrogéis, pensos ou filmes bioativos, tem demonstrado acelerar a cicatrização, reduzir o tempo de recuperação e criar um ambiente biológico propício à regeneração, diminuindo simultaneamente o risco de infeção (Marinho et al., 2021; Talebi Ardakani et al., 2025).

1.1.3. Metabolismo, degradação e implicações

O metabolismo do AH caracteriza-se por um equilíbrio dinâmico entre os processos de síntese e degradação, os quais asseguram a renovação contínua da MEC e a manutenção da homeostase tecidular (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020).

O AH pode assumir diferentes formas moleculares, sendo a sua dimensão determinante para o comportamento biológico e a função tecidular. Distinguem-se essencialmente o ácido hialurónico de elevado peso molecular (HMW-AH) e o ácido hialurónico de baixo

peso molecular (LMW-AH), cada um com propriedades específicas e efeitos biológicos distintos (Derwich et al., 2021).

O HMW-AH (>500 kDa) predomina em tecidos saudáveis e está associado a funções estruturais, antioxidantes e protetoras, contribuindo para a viscosidade e elasticidade do fluido sinovial e para a estabilidade da MEC. Já o LMW-AH (<500 kDa) resulta da fragmentação do polímero e surge frequentemente em contextos inflamatórios ou de remodelação tecidual, apresentando propriedades pró-inflamatórias e reparadoras (Derwich et al., 2021; Mehta et al., 2022). Embora as formas de menor dimensão favoreçam uma hidratação mais profunda devido à sua elevada higroscopicidade, concentrações excessivas podem, paradoxalmente, aumentar a perda transepidermica de água, comprometendo a função de barreira cutânea (Fallacara et al., 2018).

O potencial citoprotetor do AH está intimamente associado ao comprimento polimérico: quanto maior a massa molecular, maior a capacidade de proteção contra agentes de stress oxidativo. O HMW-AH neutraliza a ROS e ativa vias citoprotetoras mediadas pelo recetor CD44 (Cluster of Differentiation 44), preservando a integridade tecidual (Carton & Malatesta, 2024). Em contrapartida, os fragmentos de LMW-AH atuam como sinais de dano celular, estimulando respostas inflamatórias, angiogénicas e de recrutamento de macrófagos e outras células imunitárias. Esta dualidade funcional é essencial para o controlo da inflamação e para a progressão adequada da cicatrização tecidual (Litwiniuk & Krejner, 2016; Malcangi et al., 2025),

Na regeneração periodontal, o AH destaca-se pela capacidade de modular a resposta inflamatória, estabilizar o coágulo e promover a diferenciação de células mesenquimatosas. O LMW-AH atua predominantemente nas fases iniciais da cicatrização, estimulando a mobilização celular e a angiogénese, enquanto o HMW-AH exerce ação anti-inflamatória e reguladora da angiogénese. Estes efeitos, aliados à capacidade do polímero de estimular a produção de colagénio e de novo tecido ósseo, reforçam o papel do AH na regeneração e manutenção da homeostase periodontal (Rodríguez-Aranda et al., 2022; Sahu et al., 2024).

A atividade biológica do AH é amplamente mediada pelas suas interações com recetores específicos de superfície celular, como o CD44, o RHAMM (Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility) e os TLR2/4 (Toll-like Receptors 2 e 4). A ligação ao CD44 regula processos de adesão, proliferação e migração celular, essenciais à cicatrização e

regeneração tecidual; o RHAMM intervém na organização do citoesqueleto e na motilidade celular; e os TLR2/4 são ativados preferencialmente por fragmentos de LMW-AH, modulando respostas imunitárias e inflamatórias. Outros recetores, como o HARE (Hyaluronic Acid Receptor for Endocytosis), participam na endocitose e eliminação sistémica do polímero, assegurando o equilíbrio entre síntese e degradação. Em conjunto, estes mecanismos sustentam o papel central do AH na regulação de fenómenos fisiológicos e patológicos, incluindo morfogénese, apoptose, remodelação tecidual e progressão tumoral (Malcangi et al., 2025).

O HMW-AH pode fragmentar-se sob a ação das ROS, incluindo radicais superóxido e hidroxilo, frequentemente observadas em doenças periodontais. Estas espécies oxidantes, libertadas por leucócitos polimorfonucleares e outras células inflamatórias durante a fagocitose bacteriana, provocam a clivagem das cadeias poliméricas e a formação de fragmentos de LMW-AH. Estes fragmentos atuam como sinais de dano tecidual, promovendo a mobilização de células imunitárias e a libertação de mediadores pró-inflamatórios, enquanto o HMW-AH exerce uma ação imunossupressora, prevenindo a inflamação crónica. As formas de LMW-AH são particularmente evidentes nos tecidos gengivais nas fases iniciais da periodontite, possivelmente devido à ação de HYAL bacterianas, reforçando a importância do equilíbrio entre as diferentes formas moleculares na manutenção da homeostase periodontal (Casale et al., 2016).

A meia-vida do AH varia amplamente conforme o tecido e as condições fisiológicas locais. Em estruturas com elevada taxa de renovação, como o sangue, a degradação ocorre em poucos minutos (2–5 min). Na epiderme, o tempo médio situa-se entre um e dois dias, enquanto na pele e nas articulações pode prolongar-se de uma a trinta semanas. No humor vítreo, esta duração é significativamente superior, atingindo cerca de setenta dias. Estas diferenças refletem não apenas as variações conformacionais do polímero, mas também a sua interação com outras biomoléculas da MEC, fatores que condicionam a sua estabilidade e função biológica (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020; Sahu et al., 2024; Vasvani et al., 2020).

Apesar da curta meia-vida em determinados tecidos, a versatilidade estrutural do AH tem impulsionado o desenvolvimento de formulações estabilizadas e sistemas de libertação controlada, concebidos para prolongar a sua permanência e otimizar a eficácia clínica. A presença de grupos carboxílicos reativos na estrutura do AH permite modificações

químicas — como reações de esterificação e acoplamento peptídico — que aumentam a resistência à degradação e melhoram a biocompatibilidade (Marinho et al., 2021; Sahu et al., 2024). Um dos exemplos mais relevantes é o Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid (NASHA), cuja modificação confere maior estabilidade e biodisponibilidade ao polímero, consolidando o AH como biomaterial de eleição em medicina regenerativa, estética e administração direcionada de fármacos (Vasvani et al., 2020).

Para além da sua presença nos tecidos humanos, o AH foi também identificado em determinadas bactérias, nas quais compõe a cápsula celular e atua como fator de proteção e mimetismo molecular. Esta semelhança estrutural com as moléculas do hospedeiro permite às bactérias evadir o reconhecimento imunitário, ilustrando a versatilidade biológica e a relevância evolutiva do AH (Iaconisi et al., 2023).

A expressão dos recetores e das enzimas responsáveis pela síntese e a degradação do AH varia conforme o tipo de tecido e fatores fisiológicos, como idade, sexo e estado de saúde, influenciando a sua estabilidade e duração de ação (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020). No meio oral, essa instabilidade manifesta-se pela rápida degradação da molécula, o que reduz a duração dos seus efeitos e pode comprometer a eficácia clínica, sobretudo quando comparada com terapias regenerativas mais avançadas, como a regeneração tecidual guiada, os derivados da matriz do esmalte (EMD) e os fatores de crescimento (Sahu et al., 2024).

A quantidade total de AH no organismo humano ronda os 15 g num adulto de aproximadamente 70 kg, dos quais uma fração considerável é renovada diariamente, refletindo a sua intensa atividade metabólica desta molécula (Miglani et al., 2023).

CAPÍTULO 2 – APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA MEDICINA DENTÁRIA

2.1. Aplicações periodontais do AH

2.1.1. Fisiopatologia da doença periodontal

A doença periodontal é uma condição inflamatória e infecciosa crônica, não transmissível, que afeta os tecidos de suporte dos dentes, incluindo gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar, culminando na destruição progressiva dessas estruturas, mobilidade e eventual perda dentária (Rosaming et al., 2022). O seu desenvolvimento resulta de uma interação desequilibrada entre um microbioma oral disbiótico e a resposta imunitária do hospedeiro, originando um processo inflamatório persistente que leva à perda de inserção tecidual e à reabsorção óssea alveolar (Arbildo-Vega et al., 2024).

O principal fator etiológico é a formação e maturação do biofilme bacteriano nas superfícies dentárias, que induz uma resposta inflamatória local. A gengivite constitui a forma inicial e reversível da doença, limitada aos tecidos moles, enquanto a periodontite representa a fase irreversível, caracterizada pela destruição do ligamento periodontal, do cemento e do osso alveolar, resultando em perda clínica de inserção e, em estádios avançados, perda dentária (Arbildo-Vega et al., 2024; Karakostas, 2022; Mohammad et al., 2023).

A etiologia da periodontite envolve predominantemente bactérias gram-negativas, como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, que libertam endotoxinas e enzimas capazes de estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias e metaloproteinases, promovendo a degradação tecidual e a reabsorção óssea. Este desequilíbrio entre o microbioma oral e a resposta imunitária perpetua um estado inflamatório crônico autorregulado, reforçando a necessidade de intervenção terapêutica precoce (Arbildo-Vega et al., 2024; Nijakowski et al., 2022).

Durante a progressão da doença, o FCG apresenta um aumento significativo de citocinas inflamatórias — nomeadamente interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) —, cuja concentração se correlaciona diretamente com

a gravidade clínica e o estágio da doença (Costantini et al., 2023). No microambiente celular, os fibroblastos do ligamento periodontal (PDL-Fib) desempenham um papel central e apresentam heterogeneidade funcional: algumas subpopulações expressam IL-1 β e o ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), promovendo a diferenciação osteoclástica e a reabsorção óssea, enquanto outras atuam como células sentinela, amplificando a resposta inflamatória e recrutando células imunitárias (Baima et al., 2025). Em casos de periodontite crónica, as HYAL produzidas por bactérias patogénicas degradam o AH endógeno, reduzindo a integridade da MEC e agravando o processo inflamatório. A aplicação exógena de AH tem sido proposta para restaurar o equilíbrio periodontal e favorecer a regeneração (Onisor et al., 2022).

A inflamação prolongada conduz à destruição do osso alveolar em diferentes padrões morfológicos — horizontais, intrabónios ou supra-alveolares —, cuja complexidade anatómica influencia o prognóstico das abordagens regenerativas. Os defeitos supra-alveolares são particularmente desafiantes devido à reduzida vascularização e dificuldade em manter o espaço regenerativo (Shakya et al., 2024). Apesar da destruição tecidual, as células viáveis do ligamento periodontal mantêm potencial proliferativo e de diferenciação, desde que o microambiente biológico seja favorável à sua sobrevivência e função (Onisor et al., 2022; Rodríguez-Aranda et al., 2022).

A doença periodontal afeta entre 20% e 50% da população adulta, sendo severa em até 24% dos casos, com maior prevalência em indivíduos do sexo masculino, fumadores e de baixo nível socioeconómico (Trindade et al., 2023). Fatores sistémicos como diabetes mellitus, obesidade, síndrome metabólica e tabagismo agravam a inflamação e comprometem a regeneração tecidual (Arbildo-Vega et al., 2024; Karakostas, 2022).

O diagnóstico periodontal baseia-se numa abordagem sistemática que inclui triagem, confirmação, estadiamento e graduação (Arbildo-Vega et al., 2024). A triagem clínica permite distinguir entre saúde periodontal, gengivite e suspeita de periodontite, sendo a confirmação diagnóstica realizada através da avaliação da perda de inserção clínica, da profundidade de sondagem (PD), sangramento, mobilidade, envolvimento de furca e sintomas relatados pelo paciente, como migração dentária ou mobilidade aumentada (Salvi et al., 2023).

Esta avaliação é complementada por exames radiográficos que permitem identificar os padrões de perda óssea alveolar e a extensão do comprometimento periodontal. Contudo,

as radiografias bidimensionais (2D) apresentam limitações na avaliação tridimensional (3D) dos defeitos ósseos, podendo subestimar a destruição real (Jacobs et al., 2024). Assim, a avaliação individual de risco, incluindo fatores como tabagismo, diabetes e predisposição genética, é essencial para o planeamento terapêutico personalizado (Mendes et al., 2025).

Após o diagnóstico, a fase inicial do tratamento envolve instrução de higiene oral, destarização e alisamento radicular (SRP), associadas ao controlo rigoroso dos fatores de risco. A adesão do paciente e o controlo de hábitos e comorbilidades, como tabagismo e diabetes, são determinantes para o sucesso terapêutico (Božić et al., 2021; Polizzi et al., 2024). Quando o controlo da inflamação é insuficiente, recorre-se a agentes antimicrobianos ou adjuvantes, como a clorhexidina (CHX), óleos essenciais, proteínas da matriz do esmalte e o AH (Karakostas, 2022; Polizzi et al., 2024).

Na prática clínica, o AH tem sido utilizado como adjuvante em terapias não cirúrgicas, nomeadamente após o SRP, potenciando os resultados clínicos e biológicos deste procedimento fundamental. A sua aplicação pós-SRP tem demonstrado reduções significativas no sangramento e na PD, possivelmente devido à sua permanência nos sacos periodontais durante vários dias, onde favorece a regeneração tecidual e a readesão gengival. Embora não substitua a terapêutica mecânica convencional, o AH representa uma abordagem minimamente invasiva e promissora; contudo, a escassez de estudos de longo prazo ainda impede a padronização de protocolos e concentrações (Sahu et al., 2024).

O AH, isolado ou em combinação com outros adjuvantes, demonstrou capacidade para modular mediadores inflamatórios e reduzir a carga microbiana do biofilme, apresentando eficácia semelhante à da CHX. A sua utilização como adjuvante ao SRP tem mostrado resultados consistentes na regeneração e cicatrização tecidual, constituindo uma opção segura e eficaz para potenciar a reparação periodontal. No entanto, os seus efeitos nem sempre superam os das terapias convencionais, sendo necessária investigação adicional que padronize protocolos clínicos e confirme a sua previsibilidade terapêutica (Casale et al., 2016; Mohammad et al., 2023).

A CHX permanece amplamente utilizada na terapêutica periodontal devido ao seu amplo espectro antimicrobiano; contudo, o uso prolongado pode originar efeitos adversos, como pigmentação dentária, alteração do paladar e aumento da formação de cálculo. Neste

contexto, o AH tem emergido como uma alternativa biocompatível e segura, dotada de propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e regenerativas, tornando-se um agente promissor na regeneração das papilas interdentárias (Mohammad et al., 2023; Sahu et al., 2024).

Além dos seus efeitos anti-inflamatórios e antimicrobianos, estudos recentes demonstram que o uso adjuvante do AH contribui para a melhoria de parâmetros clínicos periodontais, como a PD, o nível clínico de inserção (CAL) e a regeneração óssea observada radiograficamente, reforçando o seu potencial como agente regenerativo complementar (Malcangi et al., 2025).

Em casos mais avançados, podem ser necessárias abordagens cirúrgicas, como cirurgia com retalho, regeneração óssea guiada (GBR) ou enxertos ósseos, que permitem melhor acesso e descontaminação das áreas afetadas. Neste contexto, a regeneração periodontal constitui um objetivo terapêutico central, visando restaurar a estrutura e a função dos tecidos de suporte e melhorar o prognóstico de dentes comprometidos (Božić et al., 2021). No entanto, a regeneração espontânea dos tecidos periodontais é limitada, o que motivou o desenvolvimento de terapias biológicas baseadas na engenharia tecidual, combinando células, biomateriais e sinais bioativos (Rosaming et al., 2022).

Entre os biomateriais estudados, os hidrogéis destacam-se pela elevada capacidade de retenção hídrica, biocompatibilidade e semelhança estrutural com a MEC, proporcionando suporte tridimensional à proliferação celular e à liberação controlada de moléculas bioativas. O AH, em particular, distingue-se pelas suas propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias, angiogénicas e osteoindutivas, modulando a atividade celular e favorecendo a regeneração dos tecidos periodontais (Polizzi et al., 2024).

A aplicação tópica do AH tem demonstrado resultados consistentes, acelerando a redução do edema e do sangramento gengival na gengivite e, na periodontite, promovendo uma cicatrização mais previsível e melhorias sustentadas após o SRP (Karakostas, 2022). Estudos clínicos que avaliaram a aplicação subgengival de gel de AH (0,2–0,8%) evidenciam reduções significativas no sangramento, no índice de placa (IP) e na PD, acompanhadas de ganhos de inserção e menor infiltrado inflamatório; em contextos cirúrgicos, o uso local do AH demonstrou ainda uma cicatrização mais rápida, menor recessão gengival (RG) e ganhos mais consistentes, apresentando um excelente perfil de segurança e ausência de reações adversas relevantes (Casale et al., 2016).

De forma complementar, vários estudos relatam que a aplicação subgingival de gel de AH, como adjuvante ao SRP, exerce um efeito anti-inflamatório significativo, desempenhando papel relevante no tratamento da periodontite crónica. O AH mostrou impacto positivo tanto nos parâmetros clínicos periodontais como na redução de citocinas pró-inflamatórias, alcançando resultados comparáveis aos da CHX. Assim, a administração local do AH nas bolsas periodontais pode ser considerada alternativa segura em pacientes com hipersensibilidade à CHX ou durante a fase de manutenção periodontal (Mohammad et al., 2023)

A evidência atual sugere que o AH pode atuar como adjuvante eficaz em terapias cirúrgicas e não cirúrgicas, melhorando os resultados clínicos no tratamento das doenças periodontais. A aplicação tópica é segura, sem efeitos adversos significativos. No entanto, a heterogeneidade dos protocolos e o número limitado de ensaios clínicos controlados dificultam conclusões definitivas, sendo necessária investigação adicional para definir regimes clínicos ideais (Karakostas, 2022).

Na Medicina Dentária, o AH foi incorporado em diversas formulações comerciais, destacando-se o Hyaloss® Matrix e o Gengigel®, ambos concebidos para potenciar a regeneração e o controlo inflamatório dos tecidos periodontais. O Hyaloss® Matrix, composto por um éster de AH (HYAFF®), liberta o biopolímero de forma controlada durante vários dias, favorecendo a osteogénese e a integração de enxertos ósseos autólogos em defeitos infraósseos. Já o Gengigel®, à base de AH de elevado peso molecular, é amplamente utilizado como adjuvante em terapias não cirúrgicas, promovendo a cicatrização e a redução da inflamação gengival. Para além do seu papel regenerativo, o AH atua como barreira física e biológica contra microrganismos, protegendo a ferida cirúrgica e favorecendo uma reparação tecidular mais previsível (Valachová & Šoltés, 2021).

2.1.2. Regeneração da papila interdental

A papila interdental é uma estrutura anatómica fundamental da gengiva, responsável por preencher o espaço entre os pontos de contacto dos dentes adjacentes, contribuindo para a estética, proteção dos tecidos periodontais, prevenção de impactação alimentar e apoio

à fonética e à mastigação. A sua ausência está associada a compromisso estético, impactação alimentar e maior suscetibilidade a inflamação periodontal, originando os denominados “triângulos negros” (Lieppe et al., 2022; Patel et al., 2024).

Histologicamente, a papila interdental integra a mucosa mastigatória e é composta por tecido conjuntivo denso recoberto por epitélio oral queratinizado. Nos dentes anteriores apresenta forma piramidal, enquanto nos posteriores é constituída por duas papilas unidas pela região denominada col, cuja superfície epitelial pode ser uniformizada ou não queratinizada (Patel et al., 2024).

A altura e forma da papila são influenciadas por fatores anatómicos, incluindo o biotipo gengival, posição do ponto de contacto, distância entre este ponto e a crista óssea alveolar, além da morfologia dental e espessura gengival. A distância entre o ponto de contacto e a crista óssea alveolar constitui o principal determinante da presença papilar — quando superior a 5 mm, a probabilidade de ausência papilar aumenta significativamente. Outros fatores relevantes incluem a proporção coroa/largura, comprimento do contato proximal e espessura do tecido gengival interproximal (Lieppe et al., 2022; Patel et al., 2024).

A perda ou deficiência da papila interdental é um desafio clínico devido à anatomia restrita, à vascularização limitada e à sua importância estética. Em avaliações de percepção estética, os triângulos negros são classificados como o terceiro defeito mais inestético do sorriso, após as cáries e as margens protéticas desadaptadas (Lieppe et al., 2022).

Os principais fatores etiológicos incluem reabsorção óssea interproximal decorrente de doença periodontal, procedimentos periodontais ressetivos, trauma local, envelhecimento, biotipo gengival fino, restaurações mal-adaptadas e hábitos de higiene agressivos. Todos diminuem o suporte ósseo e a espessura tecidual, favorecendo o colapso papilar. Em implantes dentários, a deficiência papilar relaciona-se com o posicionamento tridimensional do implante, o biotipo gengival e a inflamação peri-implantar, que pode induzir reabsorção óssea marginal e perda de altura papilar (Alsharif & Aljahdali, 2024; Patel et al., 2024).

O enxerto de tecido conjuntivo subepitelial (CTG) é amplamente reconhecido como padrão-ouro para a reconstrução da papila interdental, especialmente em casos com perda óssea significativa ou biotipo gengival fino. Técnicas derivadas — túnel parcial/total, formato em “T” invertido e incisões vestibulares ou palatinas — visam otimizar o acesso e preservar a vascularização. Estudos clínicos relatam ganhos médios de altura papilar

entre 0,8 e 1,7 mm em até 12 meses, com melhoria estética e estabilidade a longo prazo. Apesar da previsibilidade, é um procedimento tecnicamente exigente, com maior morbidade e tempo de recuperação (Alrmali et al., 2025).

A injeção de AH representa uma abordagem minimamente invasiva, indicada para perda papilar moderada e integridade óssea adequada. O AH atua como preenchedor biocompatível, promovendo aumento de volume tecidual e melhoria do contorno gengival. A aplicação injetável, geralmente a ~0,2%, tem demonstrado segurança e eficácia, proporcionando resultados estéticos imediatos e menor desconforto pós-operatório. Os efeitos mantêm-se por 6–12 meses, sendo possível reaplicação. O mecanismo envolve retenção de água, estimulação de fibroblastos e reorganização da MEC, resultando em cicatrização e estabilidade estrutural; adicionalmente, o AH estimula a neovascularização, potenciando o aumento do volume papilar (Patel et al., 2024; Sahu et al., 2024).

As propriedades viscoelásticas, higroscópicas, anti-inflamatórias e pró-angiogênicas do AH suportam o seu uso como preenchedor biológico, promovendo hidratação local e aumento de volume pela retenção de água na MEC. Estes efeitos favorecem a restauração do contorno gengival e a regeneração papilar, com melhoria estética em casos de deficiência. O efeito anti-inflamatório reduz citocinas pró-inflamatórias, criando ambiente propício à cicatrização, enquanto a ação pró-angiogênica promove neovascularização, fundamental para a estabilidade volumétrica (Sahu et al., 2024).

Ensaio clínico indicam que a injeção de AH conduz a reduções significativas da área dos “triângulos negros”, com menos desconforto pós-operatório e elevada satisfação estética. Os resultados são geralmente mais consistentes em dentes naturais, dada a melhor vascularização, do que em tecidos peri-implantares, nos quais o suporte sanguíneo/celular é inferior (Alsharif & Aljahdali, 2024).

A resposta clínica depende de concentração e viscosidade do AH, biotipo gengival, arco tratado e dimensão do defeito. Os resultados são mais previsíveis em papilas pequenas e no maxilar superior (Alsharif & Aljahdali, 2024; Lieppe et al., 2022). Pacientes com fenótipo gengival espesso demonstram melhor estabilidade dos resultados, devido à maior densidade de fibroblastos e fibras colagênicas, enquanto fenótipos finos apresentam maior risco de recidiva. O teste de transparência da sonda periodontal é um

método útil para identificar o tipo de tecido: a gengiva opaca indica fenótipo espesso, associado a maior previsibilidade clínica (Borges, 2023).

Do ponto de vista bioquímico, o AH utilizado é frequentemente reticulado, aumentando a resistência à degradação enzimática e prolongando o tempo de permanência. Esta modificação confere maior consistência e suporte, facilitando a injeção e a cicatrização. A aplicação realiza-se com agulhas finas (27–30 G), num ângulo de 45°–90°, distribuindo o material da base ao ápice da papila para dispersão homogênea. Cuidados pós-operatórios incluem higiene oral suave, colutórios com CHX e evitar higiene interproximal nas primeiras 24 h (Borges, 2023).

O perfil de segurança do AH injetável para reconstrução da papila interdental é considerado favorável, com baixa incidência de efeitos adversos. As reações observadas são geralmente ligeiras e autolimitadas, não exigindo intervenção adicional. Em situações isoladas, pode recorrer-se à HYAL para reversão do material, procedimento considerado seguro e eficaz quando corretamente indicado. O tratamento é contraindicado em pacientes com infeções ativas, doenças autoimunes, sob terapias imunossupressoras ou com histórico de alergia ao AH. Também não é recomendado durante a gravidez ou lactação, devido à ausência de dados clínicos que confirmem a segurança nestes contextos (Borges, 2023).

A estabilidade dos resultados está diretamente relacionada com o grau de regeneração alcançado. Papilas totalmente reconstruídas tendem a manter-se estáveis por até dois anos, enquanto recuperações parciais podem sofrer regressão após cerca de seis meses. Apesar da variabilidade entre estudos e do número reduzido de amostras, a literatura mantém consenso quanto à previsibilidade, segurança e custo-eficácia do AH, consolidando-o como uma opção terapêutica promissora na regeneração papilar (Alsharif & Aljahdali, 2024).

A fibrina rica em plaquetas (PRF) representa uma alternativa biológica autóloga, obtida por centrifugação do sangue do próprio paciente, resultando num gel concentrado em plaquetas e fatores de crescimento. Estes componentes estimulam a angiogénese e promovem a regeneração tecidual, favorecendo o processo de cicatrização. No entanto, a PRF apresenta menor estabilidade estrutural e durabilidade clínica quando comparada ao AH, sendo este considerado mais previsível e eficaz na regeneração das papilas interdentárias (Borges, 2023).

A literatura recente confirma que a aplicação do AH conduz a melhorias estéticas consistentes a curto prazo, associadas a elevado grau de satisfação dos pacientes e mínimos efeitos adversos. Para além da sua utilização na estética gengival, o AH revela potencial em diversas áreas médicas de regeneração tecidual, refletindo a sua versatilidade biológica (Alsharif & Aljhdali, 2024). Apesar dos resultados promissores, a validação científica definitiva desta terapêutica requer ensaios clínicos randomizados de maior duração, com metodologias padronizadas que confirmem a previsibilidade e estabilidade dos resultados a longo prazo (Lieppe et al., 2022).

2.1.3. Tratamento das recessões gengivais

A RG é definida como o deslocamento apical da margem gengival em relação à junção cemento-esmalte, originando exposição radicular e perda progressiva dos tecidos de suporte dentário, incluindo gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar. Reconhecida como uma das alterações mucogengivais mais prevalentes, a RG possui repercussões estéticas, funcionais e psicológicas significativas, afetando a saúde e a perceção de bem-estar dos pacientes (Imber & Kasaj, 2021; Rojas et al., 2022).

Estudos epidemiológicos indicam uma prevalência que pode atingir até 81% da população adulta para recessões ≥ 1 mm, com fatores de risco amplamente documentados, entre os quais se destacam o fenótipo gengival fino, a presença de placa bacteriana, o tabagismo, o consumo de álcool, a inserção alta do frénulo, o trauma oclusal, a periodontite e o histórico de terapias periodontais prévias (Costantini et al., 2023; Marschner et al., 2025).

A etiologia da RG é multifatorial, resultando da interação complexa entre fatores anatómicos, biológicos, comportamentais e sistémicos que comprometem a integridade dos tecidos periodontais (Mehta et al., 2022). O fenótipo gengival fino, caracterizado por baixa espessura e menor resistência tecidual, constitui um importante fator predisponente, tornando a gengiva mais suscetível a agressões mecânicas e inflamatórias. Entre os fatores comportamentais, a escovagem traumática — frequentemente associada ao uso de escovas de cerdas duras ou a técnicas inadequadas — pode induzir microtraumatismos repetidos e abrasão cervical, promovendo o deslocamento apical da margem gengival.

A acumulação de placa bacteriana, por sua vez, atua como fator etiológico primário, desencadeando inflamação gengival, perda de inserção clínica e alterações imunoinflamatórias locais que interferem nos mecanismos regenerativos (Marschner et al., 2025).

Outros fatores agravantes incluem margens restauradoras subgengivais, movimentações ortodônticas inadequadas — sobretudo em biotipos finos — e o tabagismo, que altera a perfusão tecidual e compromete a cicatrização. Condições sistêmicas, como a diabetes mellitus e o stress crônico, influenciam negativamente a microcirculação e o equilíbrio imunoinflamatório, aumentando a suscetibilidade à recessão e dificultando a regeneração tecidual (Imber & Kasaj, 2021; Marschner et al., 2025; Mehta et al., 2022).

O diagnóstico e a classificação da RG são essenciais para a definição do prognóstico e a seleção da abordagem terapêutica. As classificações de Miller (1985) e de Cairo (2011) permanecem amplamente utilizadas, permitindo avaliar a gravidade da recessão e prever o potencial de recobrimento radicular. Enquanto o sistema de Miller se baseia na posição da margem gengival em relação à junção mucogengival e na integridade dos tecidos interdentários, o método de Cairo introduz critérios objetivos relacionados com a perda de inserção interproximal, proporcionando maior fiabilidade prognóstica. Modelos mais recentes incorporam parâmetros adicionais, como o fenótipo gengival, a profundidade da recessão e a morfologia interdentária, reconhecendo que fenótipos finos (<1,1 mm) apresentam menor previsibilidade de recobrimento completo. Lesões cervicais não cariosas, frequentemente associadas, devem igualmente ser consideradas no planeamento terapêutico (Imber & Kasaj, 2021; Kalimeri et al., 2024).

Do ponto de vista clínico, a RG pode apresentar-se de forma localizada ou generalizada, afetando uma ou várias superfícies dentárias. Os impactos clínicos e funcionais incluem hipersensibilidade dentinária, lesões cervicais cariosas e não cariosas, dificuldade de higienização, comprometimento estético e aumento do risco de perda dentária, o que compromete a qualidade de vida e o bem-estar psicológico dos pacientes (Marschner et al., 2025; Yadav et al., 2023).

No contexto da Implantologia, descrevem-se as recessões peri-implantares, que correspondem à deficiência dos tecidos moles ao redor dos implantes, sendo classificadas de acordo com a posição da margem tecidual relativamente à cabeça do implante. A etiologia envolve ausência de mucosa queratinizada adequada, posicionamento vestibular

excessivo e colocação imediata do implante, sendo a experiência cirúrgica determinante para a sua prevenção (Imber & Kasaj, 2021).

A abordagem terapêutica deve iniciar-se pela eliminação dos fatores etiológicos e estabilização dos tecidos, através da correção de hábitos traumáticos, cessação tabágica e adesão a uma higiene oral adequada. A identificação precoce dos fatores de risco é essencial para prevenir a progressão da recessão e preservar a estabilidade periodontal, embora a vertente preventiva continue frequentemente negligenciada face às abordagens cirúrgicas (Marschner et al., 2025).

Quando o tratamento cirúrgico é indicado, o objetivo consiste em alcançar o recobrimento radicular completo (CRC), restaurando a função periodontal e a harmonia estética. Entre as técnicas disponíveis, o retalho avançado coronal (CAF) e o túnel com enxerto de tecido conjuntivo (CTG) permanecem as abordagens mais previsíveis e duradouras (Talebi Ardakani et al., 2025).

A combinação CAF + CTG proporciona resultados superiores em termos de recobrimento radicular, aumento da espessura gengival e estabilidade estética, embora requeira uma segunda área cirúrgica para a colheita palatina e se associe a maior morbidade pós-operatória. O enxerto gengival livre (FGG), por sua vez, apresenta previsibilidade reduzida e resultado estético menos satisfatório (Mehta et al., 2022).

Quando há contraindicação para colheita palatina, ou quando o paciente pretende evitar uma segunda intervenção cirúrgica, recorrem-se a biomateriais alternativos, como as matrizes dérmicas acelulares (ACDM), as matrizes de colagénio (CM) e os derivados da matriz do esmalte (EMD). Estes materiais atuam como andaimes biológicos tridimensionais, promovendo migração celular, angiogénese e regeneração tecidual, com bons resultados estéticos e menor morbidade, embora com previsibilidade ligeiramente inferior à obtida com o CTG. O EMD, devido à sua ação bioativa e osteoindutora, estimula a regeneração periodontal e favorece a estabilidade clínica a longo prazo (Imber & Kasaj, 2021).

Nos últimos anos, a utilização do AH como adjuvante em procedimentos de recobrimento radicular tem sido objeto de crescente investigação, com o propósito de otimizar resultados clínicos e reduzir a morbidade associada às técnicas convencionais. A associação do AH ao CAF tem demonstrado benefícios clínicos discretos, nomeadamente maior estabilidade tecidual e cicatrização mais previsível, atribuídos à sua capacidade de

promover a migração e proliferação celular, estimular a angiogênese e modular a inflamação local (Manfredini et al., 2023; Mehta et al., 2022).

Evidências recentes sugerem que o AH pode aumentar a taxa de recobrimento radicular completo e relativo, sobretudo em recessões unitárias, e reduzir a dor e o edema pós-operatórios, sem comprometer a previsibilidade global (Kalimeri et al., 2024). Contudo, quando utilizado em combinação com o CTG, o AH não apresenta benefícios adicionais clinicamente significativos, permanecendo o CTG o padrão-ouro no tratamento das recessões gengivais (Talebi Ardakani et al., 2025).

Estudos *in vitro* reforçam que o AH mantém a viabilidade e a atividade proliferativa dos fibroblastos gengivais, estimulando a migração celular, a epitelização e a síntese de colagênio, o que favorece a regeneração tecidual e melhora a integração das estruturas regeneradas, particularmente em recessões de Classe I e II de Miller (Rojas et al., 2022; Sahu et al., 2024).

Na prática clínica, o AH tem sido incorporado tanto em terapias não cirúrgicas como em procedimentos regenerativos e de recobrimento radicular. Em cirurgias de CAF ou túnel, com ou sem enxerto conjuntivo, a aplicação adjuvante de AH favorece a estabilidade tecidual e o ganho de inserção clínica, mantendo profundidades de sondagem estáveis. Todavia, os efeitos clínicos observados são de pequena magnitude e mais evidentes a curto prazo (Manfredini et al., 2023).

A eficácia clínica do AH depende da formulação e do método de aplicação, sendo que as combinações de formas reticuladas e lineares têm demonstrado melhor desempenho biológico e clínico (Talebi Ardakani et al., 2025).

Apesar das propriedades biológicas promissoras, a evidência atual não demonstra melhorias clínicas adicionais significativas com o uso do AH como adjuvante ao CAF. A heterogeneidade metodológica e o tamanho reduzido das amostras limitam a extrapolação dos resultados e a formulação de conclusões robustas. Assim, o CAF associado ao CTG permanece o tratamento de referência, enquanto o AH se apresenta como uma alternativa menos invasiva e biologicamente relevante, carecendo, contudo, de validação clínica mais consistente (Kalimeri et al., 2024).

A literatura é consensual quanto ao perfil de segurança e biocompatibilidade do AH, sem registo de efeitos adversos relevantes. A sua aplicação como adjuvante constitui uma

opção segura e potencialmente benéfica para potencializar a regeneração tecidual e acelerar a cicatrização, embora os resultados clínicos ainda careçam de confirmação em ensaios controlados e bem delineados (Mehta et al., 2022).

Em síntese, persistem lacunas significativas na padronização das formulações, técnicas cirúrgicas e protocolos de aplicação. São, portanto, necessários estudos clínicos adicionais, com amostras homogêneas e acompanhamento prolongado, que permitam consolidar o papel do AH como adjuvante eficaz nas técnicas de recobrimento radicular e definir o seu impacto clínico e estético a longo prazo (Rojas et al., 2022; Talebi Ardakani et al., 2025).

2.1.4. O papel do AH na terapia e regeneração periodontal

O AH tem-se afirmado como um agente adjuvante de relevância crescente na terapia periodontal, demonstrando benefícios clínicos tanto em abordagens não cirúrgicas como cirúrgicas. Estudos clínicos controlados têm avaliado a aplicação tópica do AH associada à destartarização e ao SRP, reportando reduções significativas no IP e no índice gengival (IG), bem como diminuição expressiva na PD e no sangramento à sondagem (BOP), quando comparado com o tratamento convencional isolado (Dababseh et al., 2025; Eliezer et al., 2019). Estes resultados refletem a capacidade do AH em modular a resposta inflamatória, favorecer a regeneração tecidual e promover a reepitelização, criando um microambiente biologicamente propício à cicatrização periodontal (Karakostas, 2022).

Do ponto de vista terapêutico, o AH atua como mediador biológico multifuncional, intervindo em processos celulares fundamentais, como a migração e proliferação de fibroblastos, a síntese de colagénio e a angiogénese, mais do que como agente antimicrobiano direto. A sua ação antioxidante contribui para o equilíbrio entre a ROS e antioxidantes endógenos, reduzindo o stress oxidativo e preservando a homeostase tecidual periodontal. Esta conjugação de propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e regenerativas explica os ganhos significativos observados em nível clínico de CAL, redução da PD e melhoria global da saúde gengival (Onisor et al., 2022).

O objetivo central da regeneração periodontal consiste na reconstituição completa do complexo de inserção — incluindo cimento, ligamento periodontal e osso alveolar — por

meio da estimulação de mecanismos biológicos capazes de restabelecer a estrutura e a função originais. Contudo, a variabilidade dos resultados clínicos e os custos associados motivaram o desenvolvimento de novas estratégias baseadas na engenharia tecidual, destacando-se o emprego de scaffolds e biomateriais bioativos, entre os quais o AH se evidencia pelas suas propriedades viscoelásticas, biocompatibilidade e versatilidade estrutural (Rodríguez-Aranda et al., 2022).

Nas últimas décadas, os avanços em biomateriais, fatores de crescimento e técnicas cirúrgicas transformaram a abordagem regenerativa periodontal, permitindo ganhos clínicos e radiográficos duradouros. Atualmente, as técnicas regenerativas são consideradas o tratamento de eleição para defeitos intraósseos, pela sua previsibilidade e estabilidade a longo prazo (Božić et al., 2021).

A aplicação do AH em terapias regenerativas tem mostrado ganhos consistentes em CAL, reduções de PD e melhorias na regeneração óssea infraóssea. Estes resultados foram documentados tanto em aplicações isoladas do AH como em combinações com outras abordagens regenerativas, incluindo o desbridamento com retalho aberto (OFD), o uso de EMD, membranas de barreira, fatores de crescimento e enxertos ósseos. Em todos os casos, observou-se redução significativa do BOP e da REC, associada a aumento do preenchimento ósseo, sem ocorrência de efeitos adversos relevantes (Mehta et al., 2022; Rodríguez-Aranda et al., 2022). Particularmente em defeitos de duas ou três paredes, o AH atua como suporte biológico complementar, facilitando a regeneração e a integração celular (Onisor et al., 2022).

A combinação do AH com o OFD revelou melhorias clínicas evidentes, com ganhos de CAL e reduções marcadas de PD e BOP, sugerindo que o AH potencia os efeitos das cirurgias convencionais, tornando-as mais previsíveis e biologicamente eficazes. De forma semelhante, a associação do AH com membranas reabsorvíveis demonstrou resultados clínicos e radiográficos superiores aos obtidos com o uso isolado das membranas, evidenciando maior preenchimento ósseo e estabilidade do tecido regenerado após seis meses. Embora sem diferenças estatisticamente relevantes no BOP, observou-se redução expressiva da profundidade dos defeitos ósseos, o que sugere que o AH otimiza a eficácia das técnicas regenerativas baseadas em membranas. Quando associado a fatores de crescimento, o AH atua como reservatório e veículo bioativo de

biomoléculas sinalizadoras, potenciando a regeneração tecidual e reforçando o seu papel como mediador de comunicação celular (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020).

Resultados semelhantes foram obtidos quando o AH foi associado a enxertos ósseos autólogos ou xenogénicos, nos quais potenciou a osteogénese através da modulação da inflamação, estabilização do coágulo e estimulação da diferenciação de células mesenquimatosas (Eliezer et al., 2019).

A eficácia clínica do AH está fortemente dependente do seu peso molecular e da concentração utilizada. Formulações de HMW-AH favorecem a adesão e proliferação celular e induzem maior expressão de marcadores osteogénicos, enquanto as (LMW-AH) são mais suscetíveis à degradação enzimática. Assim, a criação de formulações mais estáveis e bioativas revela-se essencial para prolongar a ação do AH durante a fase de remodelação óssea e maximizar o efeito regenerativo (Rodríguez-Aranda et al., 2022).

A comparação entre o AH e o EMD demonstrou que ambos promovem melhorias clínicas significativas nos parâmetros periodontais, embora o EMD tenda a proporcionar ligeiras reduções superiores na PD e ganhos marginais de CAL, sem diferenças estatisticamente relevantes. Estes achados sugerem que o AH constitui uma alternativa clínica viável e economicamente acessível, com eficácia regenerativa comparável (Rodríguez-Aranda et al., 2022).

A ação anti-inflamatória e antioxidante do AH contribui ainda para o controlo da dor e do edema pós-operatórios, acelerando a recuperação e reduzindo a necessidade de fármacos adjuvantes, como analgésicos e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (Dababseh et al., 2025; Malcangi et al., 2025).

Apesar dos resultados promissores, a literatura científica permanece heterogénea, apresentando limitações metodológicas e amostrais. A padronização dos protocolos clínicos — incluindo concentração, frequência de aplicação e características físico-químicas do AH — é essencial para permitir comparações diretas entre estudos e consolidar o papel do AH como mediador biológico previsível e eficaz na regeneração periodontal (Onisor et al., 2022).

Embora a maioria dos ensaios clínicos revele melhorias consistentes nos parâmetros clínicos de pacientes com periodontite, nem todos demonstram diferenças estatisticamente significativas, reforçando a necessidade de investigações adicionais para esclarecer o real impacto terapêutico e regenerativo do AH (Dababseh et al., 2025).

2.2. Aplicações cirúrgicas do AH na Medicina Dentária

O AH tem sido amplamente estudado no contexto da Cirurgia Oral, demonstrando um elevado potencial terapêutico tanto na regeneração tecidual como na aceleração da cicatrização pós-operatória. As suas propriedades viscoelásticas, biocompatíveis e anti-inflamatórias permitem-lhe atuar como agente bioativo de suporte celular e estabilizador estrutural, favorecendo a reparação dos tecidos e o restabelecimento da homeostase local. A evidência científica atual confirma a sua eficácia em múltiplos procedimentos cirúrgicos, incluindo extrações dentárias, preservação alveolar, cirurgias de tecidos moles e terapias regenerativas, nos quais o AH tem contribuído para melhorar a qualidade, previsibilidade e conforto clínico do processo de cicatrização (Malcangi et al., 2025).

A administração intra-alveolar de AH após exodontias, particularmente na remoção de terceiros molares inferiores impactados, tem revelado benefícios clínicos consistentes, com cicatrização mais rápida dos tecidos moles, redução da dor e aceleração da mineralização óssea, resultando num processo de regeneração mais previsível e numa recuperação funcional mais célere (Fang & Hu, 2023).

A reabsorção óssea fisiológica pós-extração dentária constitui um desafio clínico relevante, podendo comprometer a viabilidade e o posicionamento de implantes, além de afetar os resultados funcionais e estéticos das reabilitações. Neste contexto, a preservação alveolar assume um papel fundamental, sendo considerada padrão-ouro em casos com planeamento implantológico. Diversos biomateriais e fatores de crescimento têm sido estudados como adjuvantes, com destaque para os enxertos alogéneos e xenógenos, amplamente utilizados pela sua capacidade de manter as dimensões do rebordo alveolar (Avila-Ortiz et al., 2014).

Os enxertos alogéneos, derivados de tecido humano, apresentam elevada biocompatibilidade e potencial osteoindutor, promovendo a formação de novo osso vital. Em contraste, os enxertos xenógenos, de origem animal — como o osso bovino

desmineralizado —, exibem estrutura mineral estável e propriedades osteocondutoras, funcionando como matriz de suporte para o crescimento ósseo (Ferraz, 2023).

A combinação destes materiais com agentes biológicos, nomeadamente o AH, tem demonstrado resultados superiores, por potenciar simultaneamente a regeneração tecidual e óssea. O AH promove a angiogénese, a migração celular e a diferenciação osteoblástica, além de estabilizar o coágulo e preservar o espaço regenerativo — fatores determinantes para a previsibilidade e sucesso da regeneração (Božić et al., 2021). Estas propriedades resultam numa melhor integração dos enxertos e numa maior estabilidade dimensional do rebordo alveolar, criando um microambiente favorável à osteogénese e regeneração periodontal e óssea (Ronsivalle et al., 2025).

A extração dos terceiros molares inferiores, um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados em Medicina Dentária, está frequentemente associada a dor, edema e ao trismus, consequências diretas da resposta inflamatória ao trauma cirúrgico causado pela elevação do retalho e remoção óssea. Estas complicações podem afetar significativamente o conforto e a qualidade de vida dos pacientes durante a primeira semana de recuperação (Prasad et al., 2024).

Apesar de o processo de cicatrização alveolar decorrer de forma previsível na maioria dos casos, complicações inflamatórias e infecciosas continuam a representar um desafio clínico importante. Entre estas, destaca-se a alveolite seca, caracterizada pela desintegração prematura do coágulo e consequente exposição dolorosa do osso alveolar — condição que atrasa a regeneração tecidual e prolonga o desconforto pós-operatório. A sua incidência varia entre 1,4% e 5% em extrações simples, podendo atingir até 35% nas cirurgias de terceiros molares inferiores, o que reflete o impacto clínico e funcional desta complicação (Domic et al., 2023)

As complicações pós-operatórias mais frequentes incluem dor, edema e trismo, podendo ocorrer hematomas, hemorragia alveolar persistente e febre. A gravidade destas manifestações está relacionada com fatores anatómicos e técnicos, como profundidade e angulação dentária, configuração radicular, densidade óssea e proximidade do nervo alveolar inferior (Al-Saadi & Al-Quisi, 2023).

Com o intuito de minimizar a resposta inflamatória e otimizar a cicatrização pós-operatória, têm sido exploradas diversas abordagens terapêuticas, como corticosteroides, antibióticos, piezocirurgia, laserterapia e crioterapia. Entre as alternativas mais

promissoras, destaca-se o AH, reconhecido pelas suas propriedades anti-inflamatórias, cicatrizantes e regenerativas (Prasad et al., 2024).

O controlo inadequado da dor e da inflamação nas fases iniciais do pós-operatório pode atrasar a recuperação e aumentar o risco de dor crónica, reforçando a necessidade de terapias adjuvantes que reduzam a morbilidade e acelerem a reparação tecidular. Nesse contexto, a utilização de biomateriais complementares, como esponjas de colagénio, derivados sanguíneos e enxertos, bem como a aplicação do AH, tem mostrado resultados promissores, devido às suas propriedades biológicas multifuncionais (Domic et al., 2023).

A aplicação tópica ou intraoperatória de AH em procedimentos cirúrgicos tem demonstrado benefícios clínicos significativos, nomeadamente redução da dor e do edema nos primeiros dias pós-operatórios, com efeitos mais evidentes entre o primeiro e o terceiro dia. Verifica-se ainda melhoria temporária da abertura bucal máxima, o que sugere que o AH atua nas fases iniciais da resposta inflamatória, regulando mediadores como a prostaglandina E₂ (PGE₂), bradicinina e substância P (Domic et al., 2023; Prasad et al., 2024).

O principal objetivo da preservação do rebordo alveolar consiste em estimular a formação de novo osso no alvéolo pós-extração, preservando volume e morfologia para futuras reabilitações protéticas ou implantológicas. Na prática clínica, o encerramento alveolar é frequentemente realizado com matrizes de colagénio, que apresentam bons resultados clínicos, reduzem o tempo operatório e diminuem o trauma cirúrgico, quando comparadas com o enxerto gengival livre. Biomateriais autólogos e biocompatíveis, como o AH e o plasma rico em fibrina avançado (A-PRF), destacam-se pelo potencial regenerativo e pela libertação controlada de mediadores bioativos, favorecendo a cicatrização tecidular e reduzindo a morbilidade pós-operatória (Ronsivalle et al., 2025).

Assim, tanto o AH como o A-PRF demonstram relevância clínica significativa na aceleração da cicatrização alveolar e na melhoria da qualidade do tecido regenerado, podendo ser utilizados de forma complementar em protocolos de preservação e regeneração óssea (Al-Saadi & Al-Quisi, 2023).

Apesar das limitações metodológicas e heterogeneidade entre estudos, especialmente quanto às formulações e protocolos de aplicação, o AH tem-se revelado um coadjuvante seguro e promissor, reduzindo sintomas inflamatórios e acelerando a cicatrização após exodontias complexas. Para além do efeito analgésico e anti-inflamatório, o AH estimula

a regeneração epitelial e favorece o encerramento precoce do alvéolo, contribuindo para um pós-operatório mais confortável e recuperação funcional mais rápida (Domic et al., 2023; Prasad et al., 2024).

2.3. Aplicações do AH na Articulação Temporomandibular

O AH é o principal componente do fluido sinovial da articulação temporomandibular (ATM), desempenhando papel essencial na lubrificação, absorção de choques e manutenção da homeostase articular. A sua síntese ocorre nos sinoviócitos do tipo B, sendo a concentração e o peso moleculares determinantes para assegurar a viscosidade e a função protetora do fluido sinovial. Durante processos inflamatórios ou degenerativos, como a osteoartrite da ATM, ocorre degradação do AH, o que compromete as suas propriedades reológicas, aumentando o atrito intra-articular e a dor (Chęciński et al., 2024; Derwich et al., 2021).

Para além do papel estrutural, o AH exerce atividade biológica ativa, modulando a inflamação e protegendo a cartilagem articular. Atua por meio de vias de sinalização mediadas pelos recetores CD44 e TLR2/4, que regulam a resposta inflamatória local, reduzem a dor e aumentam a mobilidade articular. Essas propriedades justificam o seu uso terapêutico no tratamento da osteoartrite e das DTM, nas quais se destacam as suas ações anti-inflamatórias, analgésicas, regenerativas e lubrificantes (Malcangi et al., 2025).

As DTM constituem um grupo heterogéneo de distúrbios musculoesqueléticos que envolvem a ATM, os músculos mastigatórios e as estruturas associadas. De acordo com os Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD), manifestam-se clinicamente por dor pré-auricular, limitação ou desvio dos movimentos mandibulares e ruídos articulares, como estalidos ou crepitação. Entre as formas clínicas, destacam-se as disfunções musculares, articulares e degenerativas, sendo a osteoartrite da ATM (ATM-OA) a mais prevalente. Esta condição caracteriza-se por dor durante o movimento mandibular, restrição da abertura bucal e alterações estruturais observadas imagiologicamente, como remodelação óssea e diminuição do espaço articular. A sua etiologia multifatorial combina fatores mecânicos, inflamatórios e metabólicos, que promovem degradação da matriz cartilágnea e redução da qualidade do fluido sinovial

rico em AH, comprometendo a lubrificação e função mandibular (Chęciński et al., 2024; Derwich et al., 2021).

O tratamento das DTM tem como objetivos aliviar a dor, restaurar a mobilidade mandibular e recuperar a função articular (Derwich et al., 2021). As abordagens conservadoras incluem educação do paciente, intervenções comportamentais e medidas de autocuidado, como dieta de consistência macia, higiene do sono adequada e técnicas de relaxamento muscular (Yao et al., 2023). A farmacoterapia destina-se ao controlo sintomático, recorrendo a AINEs, relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos ou gabapentina, sobretudo nas fases agudas ou em combinação com outras modalidades. No entanto, o uso prolongado desses fármacos exige cautela devido ao risco de efeitos adversos sistémicos (Matheson et al., 2023)

Os dispositivos oclusais, como as placas estabilizadoras, são amplamente prescritos, embora a evidência científica sobre a sua eficácia permaneça heterogénea. Não há superioridade comprovada em relação ao placebo, fisioterapia ou farmacoterapia, sendo recomendados apenas em casos específicos, como controlo do bruxismo ou proteção articular (Singh et al., 2024).

Em situações avançadas, caracterizadas por degeneração articular ou osteoartrite, recorrem-se a intervenções minimamente invasivas, como a artrocentese e a injeção intra-articular de agentes terapêuticos (Chęciński et al., 2024).

A artrocentese da ATM, técnica de lavagem do espaço articular superior com soro fisiológico ou solução de Ringer sob anestesia local, visa remover mediadores inflamatórios, reduzir a dor, libertar aderências e melhorar a mobilidade mandibular. Quando associada à injeção de agentes regeneradores, demonstra resultados clínicos superiores, com recuperação funcional mais previsível (Xu et al., 2023).

Entre os agentes terapêuticos utilizados, destacam-se o AH, o plasma rico em plaquetas (PRP) e a PRF, administrados isoladamente ou em combinação. Estas substâncias têm mostrado eficácia significativa no controlo da dor e na melhoria da abertura máxima da boca, com resultados superiores ao placebo a curto e longo prazo. A administração intra-articular de AH restaura a viscosidade sinovial, melhora a lubrificação e reduz o atrito articular, promovendo alívio sintomático e recuperação funcional. Além disso, o AH diminui mediadores inflamatórios, estimula a produção endógena de AH e mantém a homeostase articular (Xu et al., 2023).

As terapias biológicas autólogas, como o PRP e a PRF, constituem alternativas regenerativas promissoras devido à presença de fatores de crescimento que estimulam angiogénese, cicatrização e regeneração tecidual. O PRP, obtido por centrifugação do sangue autólogo, contém fatores como o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento dos fibroblastos (FGF) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), que estimulam a angiogénese e a regeneração cartilágnea. A PRF, por sua vez, liberta gradualmente esses fatores, conferindo maior estabilidade biológica e duração terapêutica prolongada. A literatura indica que, embora PRP e PRF apresentem eficácia semelhante a curto prazo, a PRF tende a proporcionar resultados mais consistentes e duradouros, sendo considerada a opção biológica mais vantajosa para injeções intra-articulares em pacientes com DTM (Xu et al., 2023).

Apesar do avanço das terapias autólogas, o AH mantém papel central no tratamento das DTM, sendo uma opção segura e eficaz para controlo da dor, recuperação funcional e retardamento da degeneração articular (Xu et al., 2023). O seu efeito anti-inflamatório, a capacidade lubrificante e a ação estabilizadora do fluido sinovial tornam-no particularmente útil em pacientes que não podem ou não desejam recorrer a terapias derivadas do sangue. Embora a resposta clínica ao AH e ao PRP varie entre indivíduos, refletindo a heterogeneidade metodológica e ausência de protocolos padronizados, a combinação de ambos revela-se segura e eficaz, promovendo regeneração cartilágnea, modulação inflamatória e melhoria funcional (Chęciński et al., 2024).

A artrocentese isolada mostra-se eficaz na redução da dor e na melhoria da função mandibular em casos de osteoartrite da ATM. A associação de agentes intra-articulares, como AH ou corticosteroides, não demonstra benefícios adicionais significativos, sendo que os corticosteroides não são recomendados devido ao potencial efeito condrotóxico. As evidências atuais sobre o PRP permanecem limitadas e inconsistentes, sem comprovar superioridade face à artrocentese isolada (Derwich et al., 2021).

2.4. Aplicações do AH nas úlceras orais

As terapias tópicas constituem uma estratégia eficaz de administração localizada de agentes farmacológicos em elevadas concentrações, permitindo uma ação direcionada

sobre os tecidos orais afetados, como a mucosa oral, gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar. O AH destaca-se neste contexto pelas suas propriedades regeneradoras, anti-inflamatórias e antioxidantes, tendo adquirido crescente relevância como adjuvante no tratamento de lesões ulcerativas da cavidade oral e no controle pós-operatório de procedimentos dentários (Casale et al., 2016).

As úlceras aftosas recorrentes (UAR), também designadas estomatite aftosa recorrente (EAR), representam uma condição inflamatória crônica e autolimitada da mucosa oral, com prevalência variável entre 1,4% e 21,4%, consoante a população estudada. Caracterizam-se pela formação periódica de úlceras dolorosas que comprometem a alimentação, a fala e o bem-estar geral dos pacientes. A etiologia permanece incerta, refletindo uma interação multifatorial entre mecanismos imunológicos, genéticos, hormonais, nutricionais e microbianos. Entre os microrganismos frequentemente associados, destacam-se *Streptococcus*, *Helicobacter pylori* e *Cytomegalovirus*, cuja presença pode induzir um desequilíbrio da microbiota oral e desencadear uma resposta inflamatória exacerbada (Liu et al., 2022).

As úlceras traumáticas orais (UTO) constituem outro tipo comum de lesão ulcerativa, observada com elevada frequência em pacientes portadores de aparelhos ortodônticos fixos. A sua incidência varia entre 60% e 80%, sendo mais prevalente nas primeiras semanas de tratamento, em virtude do atrito contínuo entre bráquetes, arcos e mucosa oral. Estas lesões causam dor intensa, dificultam a alimentação e a fala, e comprometem a adesão ao tratamento ortodôntico (Tremolati et al., 2022).

Clinicamente, as UAR manifestam-se sob a forma de uma ou várias úlceras arredondadas ou ovais, geralmente circundadas por um halo inflamatório eritematoso. Podem ser classificadas em três tipos: menor, a mais comum, com diâmetro inferior a 10 mm e localização predominante na mucosa jugal e labial; maior, menos frequente, com lesões superiores a 10 mm e potencial cicatrização com fibrose residual; e herpetiforme, caracterizada por múltiplas pequenas úlceras (1–3 mm) em áreas queratinizadas, como o dorso da língua e o palato. Independentemente da classificação, todas partilham mecanismos patogénicos semelhantes, com inflamação local, destruição epitelial e dor intensa (Stoopler et al., 2024).

O tratamento das úlceras orais continua a representar um desafio clínico, dada a frequente associação a dor, desconforto e limitação funcional. O principal objetivo terapêutico consiste em aliviar a dor, controlar a inflamação e promover a cicatrização tecidual. As abordagens convencionais incluem corticosteroides tópicos, antibióticos, analgésicos e agentes antimicrobianos. Embora eficazes, o uso prolongado destes fármacos está associado a resistência microbiana e infecções fúngicas secundárias, o que tem impulsionado a busca por alternativas mais seguras e biocompatíveis (Marques et al., 2024).

Neste enquadramento, o AH destaca-se como opção terapêutica tópica de eleição, pela sua ação regeneradora, anti-inflamatória e antioxidante, contribuindo para reduzir o tempo de cicatrização e melhorar o conforto do paciente (Casale et al., 2016).

Entre as opções terapêuticas disponíveis, a CHX é amplamente utilizada, sobretudo sob a forma de gel ou colutório, devido à sua ação antimicrobiana e capacidade de reduzir a recorrência das úlceras (Marques et al., 2024).

Face a estas restrições, os géis à base de AH têm-se destacado como uma alternativa terapêutica biocompatível, com menor toxicidade tecidual e melhor tolerância biológica. Apesar de apresentarem eficácia semelhante à CHX no controlo da placa bacteriana, demonstram maior adequação em abordagens regenerativas, devido à sua ação anti-inflamatória e cicatrizante (Malcangi et al., 2025). O seu mecanismo de ação baseia-se na capacidade do AH de estimular a regeneração tecidual e manter um microambiente húmido propício à reparação, enquanto a polivinilpirrolidona (PVP) atua como agente formador de película, criando uma barreira protetora que reduz a dor e previne a irritação contínua da mucosa. Esta sinergia potencia o efeito reparador do gel e traduz-se em resultados clínicos superiores na cicatrização das úlceras orais, incluindo as de origem traumática (Tremolati et al., 2022).

Além das suas propriedades regenerativas, o AH exhibe atividade antimicrobiana dependente da dose, demonstrando eficácia contra microrganismos periodontopatogénicos como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*. Em determinadas concentrações, pode mesmo superar a ação da CHX na redução da carga bacteriana, associando efeito protetor e biocompatibilidade celular. Apesar dos resultados promissores, são necessários mais estudos comparativos

para otimizar as formulações de AH e confirmar a sua eficácia no tratamento das úlceras orais (Marques et al., 2024).

Em casos de UAR e mucosites orais, o AH acelera a reparação epitelial, reduzindo o stresse oxidativo e modulando mediadores inflamatórios, o que se traduz em menor dor, desconforto e sensibilidade local. Estes efeitos conduzem a uma cicatrização mais rápida e a uma melhoria significativa do conforto do paciente (Malcangi et al., 2025; Sahu et al., 2024).

O AH demonstrou ainda eficácia na doença de Behçet, devido à sua ação anti-inflamatória, cicatrizante e protetora da mucosa. A aplicação regular de gel de AH a 0,2% reduziu a dor, o número e o tamanho das úlceras, acelerando a cicatrização e restabelecendo o equilíbrio fisiológico local. O filme protetor formado sobre a mucosa ulcerada atua como barreira mecânica, reduz o trauma local e promove a regeneração epitelial, sendo uma alternativa segura, biocompatível e bem tolerada (Casale et al., 2016).

Do ponto de vista biológico, o AH favorece a regeneração da mucosa oral pela sua elevada capacidade de retenção de água e interação com recetores celulares, criando um microambiente húmido e equilibrado. Além disso, estimula a angiogénese e a proliferação de fibroblastos, processos fundamentais para a formação de novo tecido conjuntivo e restabelecimento da integridade epitelial (Sahu et al., 2024).

2.5. Aplicações do AH na Implantologia

A base científica da Implantologia moderna foi estabelecida na década de 1950 por Brånemark e Albrektsson, quando identificaram o fenómeno da osteointegração durante estudos com implantes de titânio em osso de coelho. Os autores demonstraram que o osso vivo pode unir-se diretamente à superfície do titânio, sem formação de tecido fibroso intermédio, permitindo uma ligação estrutural e funcional estável, capaz de suportar cargas biomecânicas (Cervino et al., 2021).

Desde então, a evolução científica e tecnológica da área tem conduzido a resultados cada vez mais previsíveis, tanto funcional como esteticamente, sendo a osteointegração atualmente definida como uma ligação direta, estável e funcional entre o osso vivo e a

superfície de um implante submetido a carga, sem movimento relativo entre ambos (Overmann et al., 2020).

O processo de osteointegração é dinâmico e sequencial, envolvendo fases inflamatória, proliferativa e de remodelação óssea. Após a instalação do implante, ocorre uma resposta inflamatória aguda, com recrutamento de neutrófilos e macrófagos que removem detritos e libertam mediadores de crescimento. Em seguida, células osteoprogenitoras migram para a interface osso-implante, diferenciam-se em osteoblastos e iniciam a deposição de matriz osteoide, culminando na formação de novo osso sobre a superfície de titânio (Guglielmotti et al., 2019; Lee & Bance, 2019)

O AH tem ganho crescente destaque na Implantologia e nas cirurgias regenerativas, devido à sua ação anti-inflamatória, biocompatibilidade e capacidade de estimular a regeneração tecidual. A aplicação tópica de AH durante a colocação de implantes ou na elevação do seio maxilar tem demonstrado reduzir edema, sangramento e inflamação pós-operatória, apresentando resultados superiores aos obtidos com soluções antissépticas tradicionais, como a CHX. Paralelamente, o AH favorece a reorganização da matriz extracelular, a reepitelização e a angiogênese local, promovendo uma cicatrização mais rápida e previsível. A eficácia clínica depende, contudo, da manutenção da concentração local de AH, fator determinante para preservar um ambiente biológico estável e propício à osteointegração (Casale et al., 2016).

A nível peri-implantar, o AH atua sobre a mucosa gengival e os tecidos profundos, restabelecendo o equilíbrio inflamatório e recriando condições fisiológicas de cicatrização natural. Esta ação é especialmente relevante nas técnicas de elevação do seio maxilar, nas quais o controlo da inflamação e a preservação da integridade tecidual são essenciais para o sucesso da regeneração óssea e integração do enxerto. Ao estimular a angiogênese e favorecer a deposição de matriz mineralizada, o AH acelera o processo de reparação, reduz o intervalo até à fase de carga protética e aumenta a previsibilidade clínica dos resultados (Casale et al., 2016; Cervino et al., 2021).

Nos últimos anos, a modificação das superfícies de titânio tornou-se um campo central na otimização da osteointegração, uma vez que a micro e nanotopografia da superfície influencia diretamente a adesão celular e a neoformação óssea. Alterações controladas da topografia e composição química das superfícies têm demonstrado melhorar a osteocondução e aumentar a estabilidade biomecânica dos implantes (Jemat et al., 2015).

Neste contexto, o AH tem emergido como um biomaterial promissor para a biofuncionalização das superfícies de titânio, graças à sua biocompatibilidade, natureza bioativa e capacidade de modular respostas celulares. A incorporação de AH na superfície do implante estimula a migração, proliferação e diferenciação de células osteoprogenitoras, reforçando a osteointegração e promovendo uma regeneração óssea mais rápida e previsível (Cervino et al., 2021).

Além disso, o AH apresenta efeitos antioxidantes e imunomoduladores, reduzindo a expressão de mediadores inflamatórios como a IL-1 β e o exsudado crevicular gengival, contribuindo para um microambiente peri-implantar mais estável. Estas ações resultam em menor infiltração de células inflamatórias, redução do edema e estabilização tecidual, o que favorece a atividade osteoblástica, a mineralização da matriz e uma cicatrização mais previsível. Em consequência, o AH pode encurtar o intervalo entre a instalação do implante e a fase de carga protética, otimizando a recuperação funcional (Cervino et al., 2021).

Assim, o AH configura-se como um biomaterial biocompatível e multifuncional, com potencial clínico relevante na regeneração óssea e nos procedimentos implantológicos. Atua como veículo de biomoléculas, estimula a atividade osteoblástica e favorece a formação de novo tecido ósseo, embora não apresente propriedades osteocondutoras intrínsecas. Apesar dos resultados encorajadores, a validação clínica destas aplicações requer ensaios controlados, de longa duração e com amostras homogêneas, a fim de confirmar a eficácia, segurança e estabilidade dos resultados a longo prazo (D'Albis et al., 2022).

2.6. Aplicações do AH na Odontopediatria

O emprego do AH na Odontopediatria representa uma abordagem inovadora, biocompatível e multifuncional, que combina benefícios terapêuticos e preventivos, contribuindo para a regeneração dos tecidos orais, o controlo da inflamação e a melhoria da experiência clínica em pacientes pediátricos. As suas principais aplicações incluem o uso como agente adjuvante na cicatrização, no tratamento de úlceras orais, na regeneração pulpar e dentinária, bem como na reparação de tecidos moles após extrações dentárias,

frenectomias ou outras intervenções cirúrgicas (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020; Domic et al., 2023; Malcangi et al., 2025).

Entre os procedimentos mais relevantes em Odontopediatria, a pulpotomia destaca-se como uma técnica conservadora amplamente utilizada para o tratamento da polpa vital em dentes decíduos afetados por cárie profunda ou trauma. O objetivo é preservar a vitalidade do tecido pulpar radicular após a remoção da polpa coronária inflamada, garantindo a manutenção funcional e estrutural do dente até à sua esfoliação fisiológica (Coll et al., 2023, 2024; Sezgin et al., 2024; Smaïl-Faugeron et al., 2018).

A indicação clínica da pulpotomia restringe-se a molares decíduos com polpa vital e ausência de sinais de infecção ou reabsorção patológica. O diagnóstico deve basear-se numa avaliação clínica e radiográfica criteriosa, com exclusão de dentes que apresentem mobilidade patológica, fístula, abscesso, reabsorção radicular interna ou externa ou lesões radiotransparentes associadas (Igna, 2021).

A previsibilidade clínica da pulpotomia está intimamente relacionada com o material terapêutico utilizado. Nas últimas décadas, têm sido conduzidos inúmeros estudos com o objetivo de identificar o agente ideal, capaz de controlar a infecção bacteriana, estimular a formação de tecido duro, preservar a biocompatibilidade e não interferir na reabsorção fisiológica da raiz. Contudo, a ausência de consenso quanto ao material mais eficaz e a heterogeneidade dos resultados observados na literatura justificam a investigação de novas alternativas com potencial regenerativo. Nesse contexto, o AH tem emergido como uma opção promissora, destacando-se pelas suas propriedades estruturais, anti-inflamatórias, cicatrizantes e regenerativas, bem como pela capacidade de preservar a vitalidade pulpar (Sezgin et al., 2024).

Tradicionalmente, os materiais aplicados na pulpotomia incluem o formocresol, o formocresol diluído, o glutaraldeído, o sulfato férrico, o hidróxido de cálcio, o agregado trióxido mineral (MTA), o Biodentine®, o óxido de zinco-eugenol e o hipoclorito de sódio. Paralelamente, têm sido exploradas abordagens não farmacológicas, como a electrocauterização e a utilização de laser, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos e a previsibilidade do tratamento (Fuks & Peretz, 2016).

Historicamente, o formocresol foi o material mais utilizado devido à sua eficácia clínica; porém, preocupações quanto à sua citotoxicidade e potencial carcinogénico levaram à sua substituição por alternativas mais seguras. O sulfato férrico surgiu como opção viável, embora com desempenho inferior ao MTA (Lin et al., 2014).

O MTA, pertencente à primeira geração de cimentos biocerâmicos à base de silicato de cálcio, consolidou-se como o padrão-ouro da pulpotomia em dentes decíduos, por combinar elevadas taxas de sucesso clínico e radiográfico, biocompatibilidade excepcional e capacidade de induzir a formação de tecido mineralizado (Albernaz Neves et al., 2025). Todavia, apresenta limitações práticas, como descoloração coronária, dificuldade de manipulação e tempo de presa prolongado, o que tem motivado a pesquisa de novas alternativas biológicas (Eshghi et al., 2022).

Neste enquadramento, o AH tem sido investigado como alternativa biológica e regenerativa em terapias pulpares conservadoras, devido às suas propriedades de modulação tecidual e cicatrização fisiológica, que favorecem a regeneração celular da polpa dentária. Estudos recentes demonstram que o AH estimula a diferenciação de células estaminais da polpa dentária humana, promovendo a regeneração pulpar após a remoção do tecido inflamado. Clinicamente, molares decíduos tratados com AH mantiveram-se assintomáticos até à esfoliação fisiológica, com ausência de inflamação, dor ou mobilidade anormal, apresentando menor incidência de reabsorção patológica e maior taxa de sucesso quando comparados com materiais convencionais (Sezgin et al., 2024).

Apesar destes resultados encorajadores, ainda são necessários estudos clínicos controlados, com amostras homogéneas e formulações padronizadas, para otimizar as concentrações e protocolos de aplicação, consolidando o AH como alternativa biológica segura e eficaz na pulpotomia de dentes decíduos (Sezgin et al., 2024).

CAPÍTULO 3 – APLICAÇÕES ESTÉTICAS DO ÁCIDO HIALURÓNICO

3.1. Fundamentos Biológicos e Clínicos

O avanço das terapias regenerativas e minimamente invasivas tem transformado significativamente a forma como a Medicina Dentária integra a estética orofacial na sua prática clínica. Este novo paradigma, centrado na regeneração biológica e na preservação tecidular, reflete uma valorização crescente dos biomateriais capazes de proporcionar resultados previsíveis, naturais e duradouro (Malcangi et al., 2025). Nas últimas duas décadas, verificou-se igualmente um aumento expressivo da procura por procedimentos estéticos minimamente invasivos, de recuperação rápida e com resultados consistentes, consolidando o AH como o biomaterial de eleição entre as diversas opções disponíveis (Kroumpouzos & Treacy, 2024).

Neste contexto, os preenchedores dérmicos assumem um papel central como biomateriais injetáveis de consistência gelificada, amplamente utilizados para restaurar volumes, melhorar o contorno facial, corrigir assimetrias e atenuar rugas e cicatrizes, desempenhando uma função essencial nos procedimentos de rejuvenescimento e harmonização orofacial (Colon et al., 2023).

Desde a aprovação do primeiro preenchedor dérmico pela Food and Drug Administration (FDA) em 1981, a Medicina Estética tem assistido a uma evolução rápida e diversificada no desenvolvimento destes biomateriais. Atualmente, distinguem-se quatro principais grupos de preenchedores: o AH, o polimetilmetacrilato (PMMA), o ácido poli-L-láctico (PLLA) e a hidroxiapatite de cálcio (CaHA), cada um com propriedades, mecanismos de ação e durabilidade distintos (Colon et al., 2023).

O AH é o preenchedor mais amplamente utilizado, considerado o padrão-ouro em procedimentos faciais pela sua biocompatibilidade, reversibilidade e elevado perfil de segurança. A CaHA, por outro lado, apresenta uma consistência mais densa e duradoura, sendo indicada para a correção de rugas profundas e definição de contornos faciais, atuando adicionalmente como bioestimulador ao promover a produção de colagénio tipo I e III e melhorar a firmeza cutânea a longo prazo (Colon et al., 2023).

O PLLA, por sua vez, é um polímero sintético biodegradável que atua sobretudo como indutor da neocolagênese. Ao contrário de outros preenchedores, os seus resultados não são imediatos, mas desenvolvem-se de forma gradual ao longo de semanas, acompanhando o estímulo da síntese de colagénio endógeno. Esta característica confere-lhe um papel relevante no tratamento da flacidez e do envelhecimento cutâneo, promovendo um rejuvenescimento progressivo e natural (Amiri et al., 2024).

O PMMA, por sua vez, é um material não biodegradável e permanente, composto por microesferas sintéticas que permanecem estáveis nos tecidos e fornecem suporte estrutural duradouro. É utilizado principalmente na correção de cicatrizes atróficas e sulcos profundos, embora esteja associado a maior risco de reações inflamatórias tardias e formação de granulomas, exigindo cautela na sua aplicação (Li et al., 2022).

O tempo de permanência do biomaterial nos tecidos constitui outro fator determinante. Uma degradação acelerada reduz a durabilidade dos resultados, enquanto uma persistência excessiva pode interferir na homeostase local. No meio oral, a presença constante de saliva e sangue acelera a degradação do material, mas fornece mediadores biológicos que favorecem a regeneração, especialmente em formulações em gel (Huang et al., 2025).

Para superar essas limitações, têm sido desenvolvidas estratégias de modificação química e física, sendo a reticulação (cross-linking) a mais relevante. Este processo estabelece ligações covalentes entre as cadeias de AH, formando uma rede tridimensional estável e resistente à degradação enzimática. Como resultado, obtém-se uma maior durabilidade clínica e previsibilidade dos resultados, sem comprometer a biocompatibilidade (Iaconisi et al., 2023).

Uma característica distintiva dos preenchedores à base de AH é a presença de um antídoto específico, a HYAL, enzima capaz de degradar o AH e reverter rapidamente complicações como sobrecorreções, inflamações localizadas ou, em casos mais graves, oclusões vasculares (Landau, 2015). Inicialmente utilizada em oftalmologia e anestesia, a HYAL tornou-se uma ferramenta indispensável na gestão de complicações estéticas, podendo também atuar como adjuvante anestésico e demonstrando potencial terapêutico em patologias como a periodontite e as DTM (Miglani et al., 2023).

A dose de HYAL necessária para reverter complicações associadas a preenchedores de AH depende do tipo de evento adverso e da área anatómica envolvida. Em situações leves,

como sobrecorreções ou inflamações localizadas, recomenda-se uma abordagem gradual, com doses reduzidas e avaliação progressiva da resposta clínica. Já em oclusões vasculares, a administração imediata e em doses elevadas é fundamental para restaurar a perfusão tecidual e evitar necrose (Jones et al., 2021).

Os avanços nanotecnológicos representam um marco significativo na evolução dos biomateriais à base de AH. A integração de nanopartículas, nanotubos e nanocristais tem permitido o desenvolvimento de hidrogéis mais estáveis e resistentes, com libertação controlada de agentes bioativos, promovendo a proliferação e diferenciação celular e abrindo novas possibilidades na engenharia tecidual e na regeneração orofacial (Carton & Malatesta, 2024).

Na prática clínica, o AH consolidou-se como uma ferramenta essencial na harmonização orofacial, amplamente aplicado para restaurar volumes, redefinir contornos e corrigir assimetrias, proporcionando resultados naturais, seguros e duradouros. A combinação entre biocompatibilidade, previsibilidade e segurança faz do AH o biomaterial preferencial em procedimentos estéticos minimamente invasivos, com elevada satisfação dos pacientes (Fallacara et al., 2018; Vasvani et al., 2020).

Por fim, a consolidação definitiva do AH como biomaterial de eleição na Medicina Dentária depende não apenas da inovação científica, mas também da comunicação transparente entre profissional e paciente. A compreensão mútua dos benefícios, limitações e expectativas é essencial para promover decisões clínicas fundamentadas e fortalecer a relação terapêutica. O futuro da aplicação do AH deverá basear-se numa integração equilibrada entre investigação, segurança e educação em saúde, pilares que sustentam uma utilização previsível, ética e responsável deste biomaterial (Sahu et al., 2024).

3.2. Aplicações estéticas e segurança clínica

A valorização da estética facial e o desejo humano de preservar a juventude têm acompanhado a evolução da medicina ao longo dos séculos, refletindo não apenas uma busca cultural pela beleza, mas também um interesse crescente em compreender e intervir nos mecanismos biológicos do envelhecimento. Esta transformação conceptual culminou, nas últimas décadas, no surgimento da medicina estética moderna, sustentada por avanços

científicos que possibilitaram a transição das técnicas cirúrgicas reconstrutivas para procedimentos minimamente invasivos, mais seguros, eficazes e acessíveis (Sari & Aliyeva, 2025).

Neste novo paradigma, as injeções de BTX e os preenchedores dérmicos consolidaram-se como pilares centrais das terapias faciais contemporâneas, representando as intervenções de maior difusão global e crescimento exponencial. A previsibilidade dos resultados, a rapidez na recuperação e o perfil de segurança favorável transformaram estas técnicas em opções de eleição para clínicos e pacientes, consolidando-as como ferramentas fundamentais no rejuvenescimento e na harmonização facial (Sari & Aliyeva, 2025).

O AH destacou-se como um dos principais biomateriais dos tratamentos estéticos injetáveis, pela sua capacidade de restaurar volumes fisiológicos, redefinir contornos e reconstruir a arquitetura tridimensional da face com naturalidade e previsibilidade. Para além da sua função volumizadora, o AH atua como um modulador estrutural e funcional, integrando-se na matriz dérmica e promovendo melhorias na hidratação, textura e elasticidade cutânea, o que se traduz numa rejuvenescência global e harmoniosa (Li et al., 2022).

A duração dos resultados varia geralmente entre três e vinte e quatro meses, dependendo da concentração e grau de reticulação (cross-linking) do AH, da região anatómica tratada e das características individuais do paciente. Formulações híbridas, que combinam AH com BTX, têm demonstrado resultados promissores, sobretudo no tratamento de rugas profundas e em protocolos estéticos integrados (Fallacara et al., 2018).

A evolução da medicina estética encontra as suas raízes históricas na cirurgia plástica facial, cuja consolidação científica foi profundamente marcada por Jacques Joseph, amplamente reconhecido como o fundador da cirurgia plástica facial moderna. As suas contribuições estabeleceram os princípios anatómicos e operatórios fundamentais que sustentam a prática contemporânea, introduzindo uma visão integrada entre função e estética que permanece no cerne das abordagens atuais (Imadojemu et al., 2013).

O envelhecimento facial constitui um processo biológico complexo e multifatorial, resultante da interação entre fatores intrínsecos — relacionados com os mecanismos fisiológicos do envelhecimento — e fatores extrínsecos, como radiação ultravioleta, poluição ambiental e hábitos de vida. Esta interação conduz a alterações estruturais e

funcionais progressivas que afetam simultaneamente a pele, o tecido subcutâneo e os componentes de suporte profundo, originando perda de volume, definição e harmonia facial (Li et al., 2022).

Com o avançar da idade, ocorre diminuição da síntese de colagénio e elastina, associada a alterações na distribuição do tecido adiposo subcutâneo, o que provoca redução da firmeza, elasticidade e suporte tecidual. Paralelamente, verificam-se modificações musculares, remodelações ósseas e degradação dos GAG, que comprometem a arquitetura facial tridimensional. O padrão de envelhecimento é variável entre as regiões anatómicas, sendo influenciado pela espessura cutânea, vascularização e atividade muscular local (Oyetakin-White et al., 2015). Clinicamente, estas alterações manifestam-se pela formação de rugas, sulcos e depressões, sobretudo nas regiões temporal, orbitária, malar e perioral, conferindo ao rosto um aspeto envelhecido e menos vital (Li et al., 2022).

A aplicação de AH nestas zonas permite restaurar volumes fisiológicos, corrigir assimetrias e suavizar contornos, preservando a expressão natural e a individualidade estética de cada paciente. O envelhecimento cutâneo manifesta-se ainda por rugas, hiperpigmentação e perda de firmeza, fenómenos decorrentes da redução da síntese de colagénio e elastina e do aumento da sua degradação enzimática — processos típicos do envelhecimento intrínseco. Tais alterações resultam numa diminuição da espessura e elasticidade cutânea, comprometendo a tonicidade e vitalidade da pele (Li et al., 2022).

As manifestações do envelhecimento perioral são particularmente evidentes, devido à fina espessura da pele e à constante atividade muscular local, o que favorece a formação precoce de rugas e a perda de definição labial. Nesta região, o AH demonstrou elevada eficácia na reposição volumétrica e na redefinição do contorno labial, bem como na atenuação das linhas periorais finas, restaurando a proporção e vitalidade do terço inferior da face. A sua ação ultrapassa o simples efeito de preenchimento, funcionando como um agente de reestruturação tecidual, capaz de restabelecer a firmeza e juventude facial de forma subtil, segura e reversível (Bae et al., 2020).

Para além das suas aplicações no rejuvenescimento e harmonização facial, o AH demonstra versatilidade em contextos reparadores e corretivos, sendo amplamente utilizado na correção de cicatrizes atróficas, assimetrias congénitas e irregularidades pós-traumáticas ou pós-cirúrgicas. Nestes casos, a injeção de AH contribui para restaurar o

relevo cutâneo, melhorar a uniformidade da superfície e reestabelecer a simetria facial, com resultados previsíveis e aspeto natural (Bae et al., 2020).

A sua aplicação expandiu-se também para procedimentos de rinomodelação não cirúrgica, constituindo uma alternativa segura e eficaz à cirurgia tradicional. O AH permite corrigir irregularidades do dorso e da ponta nasal, proporcionando melhoria estética imediata, recuperação rápida e mínimo desconforto (Lierova et al., 2022). Na região frontal, os preenchedores à base de AH possibilitam repor o volume perdido e aperfeiçoar o contorno facial, graças à integração com o AH endógeno, promovendo um efeito de elevação suave e uniformização progressiva da superfície cutânea. Este mecanismo contribui para a harmonia e rejuvenescimento global da expressão facial, reforçando o papel do AH como biomaterial de eleição em abordagens estéticas minimamente invasivas (Sorensen & Council, 2020).

Apesar do perfil de segurança amplamente favorável do AH, eventos adversos podem ocorrer e exigem diagnóstico precoce e intervenção adequada. As complicações agudas, embora raras, incluem lesão nervosa, dor por trauma venoso ou linfático, equimoses extensas, necrose parcial por compressão e, em casos mais graves, necrose distal de tecidos moles, com possível impacto funcional e estético significativo (Scheuer et al., 2017).

O risco de reações alérgicas é mínimo, não se justificando habitualmente a realização de testes cutâneos prévios (Cohen, 2008). Entre os efeitos locais mais comuns, observam-se eritema e edema transitórios, que geralmente resolvem espontaneamente, podendo ocasionalmente causar palidez temporária, reversível com massagem delicada ou administração de HYAL. Em casos isolados, podem surgir nódulos, irregularidades da superfície cutânea ou cicatrização residual (Woodward et al., 2015).

A injeção inadvertida em vasos sanguíneos constitui a complicação mais grave, podendo desencadear reações isquémicas, necrose tecidual, eritema reticular ou dor irradiada (Haneke, 2014). Quando o sistema arterial envolvido se conecta com a artéria oftálmica, existe risco de refluxo retrógrado para as artérias retinianas, que pode resultar em défices visuais, paralisia oculomotora ou, em casos extremos, cegueira unilateral (Kapoor et al., 2020).

De forma menos comum, pode ocorrer reativação do vírus Herpes simplex (HSV), manifestando-se por eritema, vesículas ou pápulas crostosas, que requerem tratamento

antiviral com aciclovir. Embora raras, estas situações reforçam a importância de uma avaliação clínica rigorosa, de uma técnica injetável precisa e da vigilância contínua de sinais de complicação, garantindo segurança e previsibilidade terapêutica (Humphrey et al., 2015).

A excelência dos resultados estéticos e a minimização dos riscos associados ao uso do AH dependem essencialmente da competência técnica do profissional, do domínio da anatomia facial, da seleção adequada do produto e da precisão na execução do procedimento. O conhecimento anatômico aprofundado é indispensável para prevenir complicações, assegurar a deposição correta do material e preservar a integridade vascular e nervosa. Assim, a formação especializada e a prática responsável constituem pilares fundamentais para garantir intervenções seguras, previsíveis e esteticamente harmoniosas (Lierova et al., 2022).

III. CONCLUSÃO

O AH consolidou-se, nas últimas décadas, como um biomaterial de referência em múltiplas áreas médicas e, em particular, na Medicina Dentária, assumindo papel de destaque tanto no âmbito terapêutico como estético. A sua relevância científica e clínica decorre das propriedades biológicas singulares que o caracterizam — biocompatibilidade, biodegradabilidade, elevada capacidade higroscópica e ação anti-inflamatória e regeneradora —, que o tornam um agente versátil, seguro e previsível na regeneração e remodelação tecidular.

Ao longo deste trabalho, foi possível demonstrar que o AH atua de forma integrada sobre os diferentes componentes da MEC, participando em processos fisiológicos fundamentais, como a cicatrização, angiogénese, proliferação celular e modulação da resposta inflamatória. A sua estrutura química, composta por unidades repetidas de ácido glucurónico e N-acetilglucosamina, confere-lhe elevada capacidade de retenção hídrica, mantendo a hidratação e o equilíbrio osmótico dos tecidos, o que explica o seu papel essencial na homeostase tecidular e na reparação fisiológica.

No contexto terapêutico, as evidências analisadas demonstram que o AH apresenta benefícios significativos em diversas especialidades da Medicina Dentária. Na periodontologia, tem-se revelado eficaz como adjuvante em terapias não cirúrgicas e cirúrgicas, promovendo regeneração dos tecidos periodontais e redução dos parâmetros inflamatórios. Em recessões gengivais, a sua aplicação mostrou melhorar a estabilidade dos tecidos moles e aumentar a espessura gengival, contribuindo para resultados mais previsíveis no recobrimento radicular.

O AH atua como agente visco-supletivo, restabelecendo a lubrificação articular, reduzindo a dor e melhorando a mobilidade mandibular, especialmente em casos de DTM e osteoartrite. O seu potencial terapêutico é ampliado quando combinado com o PRP, uma vez que essa associação potencia as ações regenerativas, anti-inflamatórias e analgésicas.

Em Cirurgia Oral e Implantologia, o AH tem sido estudado como biomaterial complementar à regeneração óssea guiada e à osteointegração de implantes, favorecendo a osteogénese, a angiogénese e a estabilidade dos tecidos peri-implantares. De igual

modo, o seu uso em úlceras orais e mucosites demonstrou acelerar a cicatrização, reduzir a dor e restaurar a integridade epitelial, apresentando elevada tolerância e biocompatibilidade. Em Odontopediatria, o AH emerge como alternativa promissora em terapias pulpares conservadoras, como a pulpotomia, mostrando potencial regenerativo e segurança superior face a agentes convencionais.

Paralelamente, as suas aplicações estéticas consolidaram-no como um dos pilares dos procedimentos de harmonização orofacial. O uso de preenchedores à base de AH, isoladamente ou em combinação com BTX, tem permitido restaurar volumes, redefinir contornos, corrigir assimetrias e suavizar rugas, com resultados previsíveis e aparência natural. O AH atua não apenas como material de preenchimento, mas também como modulador biológico, melhorando a hidratação, elasticidade e firmeza cutânea por meio da integração na MEC e da estimulação da neocolagénese.

A segurança clínica associada ao uso do AH é amplamente documentada, com incidência reduzida de efeitos adversos. A maioria das reações observadas é transitória e autolimitada, envolvendo edema, eritema ou equimoses locais. As complicações mais graves, como necrose ou oclusão vascular, são raras e geralmente associadas a erro técnico, podendo ser revertidas com o uso da HYAL, enzima que confere à substância um importante diferencial de segurança e controlo clínico.

Do ponto de vista científico e profissional, a introdução do AH na prática da Medicina Dentária representa um marco de integração entre medicina regenerativa, cirurgia e estética, refletindo uma abordagem interdisciplinar centrada na funcionalidade e na estética orofacial. O seu uso ultrapassa a dimensão restauradora tradicional, inserindo-se num conceito contemporâneo de saúde e bem-estar, no qual a reabilitação funcional e a valorização estética coexistem de forma sinérgica e complementar.

Contudo, apesar dos resultados promissores, a literatura atual ainda evidencia limitações decorrentes da heterogeneidade metodológica dos estudos, do pequeno tamanho amostral e da ausência de padronização quanto à concentração, peso molecular, formulação e frequência de aplicação do AH. Torna-se, assim, imprescindível fomentar investigações longitudinais, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que consolidem a evidência científica e estabeleçam protocolos clínicos uniformizados.

Em síntese, o AH afirma-se como um biomaterial de excelência, cuja aplicação em Medicina Dentária reflete a evolução de uma prática cada vez mais biológica, minimamente invasiva e centrada no paciente. A sua versatilidade terapêutica e estética, aliada ao perfil de segurança e previsibilidade clínica, permite otimizar resultados funcionais e estéticos, contribuindo para a redefinição dos paradigmas da saúde oral e orofacial.

Deste modo, o futuro do AH na Medicina Dentária deverá assentar na integração equilibrada entre ciência, tecnologia e ética profissional, com o propósito de expandir os horizontes da regeneração e da estética facial, promovendo uma prática clínica mais eficaz, personalizada e humanizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albernaz Neves, J., Bandeira Lopes, L., Alves Duarte, M., Mendes, J. J., & Pimentel, T. (2025). Systematic review and meta analysis of first and second generation bioceramic materials in primary dentition pulpotomies. *Scientific Reports*, *15*(1), 16939. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00868-9>
- Al-Khateeb, R., & Olszewska-Czyz, I. (2020). Biological molecules in dental applications: Hyaluronic acid as a companion biomaterial for diverse dental applications. *Heliyon*, *6*(4), e03722. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03722>
- Alrmali, A. E., Cury, V. F., Latimer, J., Miller, P. D., & Wang, H. (2025). Inverted T-Shape Connective Tissue Graft for Interdental Papilla Reconstruction: A Clinical Case Series. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, jerd.70035. <https://doi.org/10.1111/jerd.70035>
- Al-Saadi, T. S., & Al-Quisi, A. F. (2023). The Influence of the Hyaluronic Acid Gel on the Postoperative Sequelae following Surgical Removal of the Impacted Mandibular Third Molar in Comparison with the A-PRF: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Biomaterials*, *2023*, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2023/1883460>
- Alsharif, S. B., & Aljahdali, B. (2024). The use of hyaluronic acid injection for treatment of black triangle and reconstruction of lost interdental papilla in anterior teeth: A systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica*, *83*, 371–391. <https://doi.org/10.2340/aos.v83.40864>
- Amiri, M., Meçani, R., Llanaj, E., Niehot, C. D., Phillips, T. L., Goldie, K., Kolb, J., Muka, T., & Daughtry, H. (2024). Calcium Hydroxylapatite (CaHA) and Aesthetic Outcomes: A Systematic Review of Controlled Clinical Trials. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(6), 1686. <https://doi.org/10.3390/jcm13061686>
- Arbildo-Vega, H. I., Cruzado-Oliva, F. H., Coronel-Zubiate, F. T., Meza-Málaga, J. M., Luján-Valencia, S. A., Luján-Urviola, E., Echevarria-Goche, A., Farje-Gallardo, C. A., Castillo-Cornock, T. B., Serquen-Olano, K., Padilla-Cáceres, T., Caballero-Apaza, L., & Aguirre-Ipenza, R. (2024). Periodontal disease and cardiovascular disease: Umbrella review. *BMC Oral Health*, *24*(1), 1308. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04907-1>

- Avila-Ortiz, G., Elangovan, S., Kramer, K. W. O., Blanchette, D., & Dawson, D. V. (2014). Effect of Alveolar Ridge Preservation after Tooth Extraction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 93(10), 950–958. <https://doi.org/10.1177/0022034514541127>
- Bae, G. Y., Na, J., Park, K., & Cho, S. B. (2020). Nonsurgical correction of drooping mouth corners using monophasic hyaluronic acid and incobotulinumtoxinA. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(2), 338–345. <https://doi.org/10.1111/jocd.13010>
- Baima, G., Arce, M., Romandini, M., & Van Dyke, T. (2025). Inflammatory and Immunological Basis of Periodontal Diseases. *Journal of Periodontal Research*, jre.70040. <https://doi.org/10.1111/jre.70040>
- Borges, V. (2023). *Interdental Papilla Loss: Comparison between Hyaluronic Acid VS Platelet-Rich Fibrin* [Dissertação]. CESPU – Instituto Universitário de Ciências da Saúde.
- Božić, D., Čatović, I., Badovinac, A., Musić, L., Par, M., & Sculean, A. (2021). Treatment of Intrabony Defects with a Combination of Hyaluronic Acid and Deproteinized Porcine Bone Mineral. *Materials*, 14(22), 6795. <https://doi.org/10.3390/ma14226795>
- Carton, F., & Malatesta, M. (2024). Nanotechnological Research for Regenerative Medicine: The Role of Hyaluronic Acid. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 3975. <https://doi.org/10.3390/ijms25073975>
- 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>
- Cervino, G., Meto, A., Fiorillo, L., Odorici, A., Meto, A., D'Amico, C., Oteri, G., & Ciccì, M. (2021). Surface Treatment of the Dental Implant with Hyaluronic Acid: An Overview of Recent Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4670. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094670>
- Chęciński, M., Lubecka, K., Bliźniak, F., Chlubek, D., & Sikora, M. (2024). Hyaluronic Acid/Platelet-Rich Plasma Mixture Improves Temporomandibular Joint Biomechanics: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9401. <https://doi.org/10.3390/ijms25179401>

- Cohen, J. L. (2008). Understanding, Avoiding, and Managing Dermal Filler Complications. *Dermatologic Surgery*, 34(s1), S92–S99.
<https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34249.x>
- Coll, J. A., Dhar, V., Chen, C.-Y., Crystal, Y. O., Guelmann, M., Marghalani, A. A., AlShamali, S., Xu, Z., Glickman, G. N., & Wedeward, R. (2024). *Use of Vital Pulp Therapies in Primary Teeth 2024*. 46(1).
- Coll, J. A., Dhar, V., Chen, C.-Y., Crystal, Y. O., Guelmann, M., Marghalani, A. A., AlShamali, S., Xu, Z., Glickman, G., & Wedeward, R. (2023). *Primary Tooth Vital Pulp Treatment Interventions: Systematic Review and Meta-Analyses*. 45(6).
- Colon, J., Mirkin, S., Hardigan, P., Elias, M. J., & Jacobs, R. J. (2023). Adverse Events Reported From Hyaluronic Acid Dermal Filler Injections to the Facial Region: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.38286>
- Costantini, E., Sinjari, B., Di Giovanni, P., Aielli, L., Caputi, S., Muraro, R., Murmura, G., & Reale, M. (2023). TNF α , IL-6, miR-103a-3p, miR-423-5p, miR-23a-3p, miR-15a-5p and miR-223-3p in the crevicular fluid of periodontopathic patients correlate with each other and at different stages of the disease. *Scientific Reports*, 13(1), 126. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26421-6>
- Dababseh, D., Altell, R., Kang, J., Lu, J., Malaki, Z., Mylonas, P., & Lu, E. M.-C. (2025). Adjunctive use of hyaluronic acid in non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 155, 105613.
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2025.105613>
- D'Albis, G., D'Albis, V., Palma, M., Plantamura, M., & Nizar, A. K. (2022). Use of hyaluronic acid for regeneration of maxillofacial bones. *Genesis*, 60(8–9), e23497. <https://doi.org/10.1002/dvg.23497>
- Derwich, M., Mitus-Kenig, M., & Pawlowska, E. (2021). Mechanisms of Action and Efficacy of Hyaluronic Acid, Corticosteroids and Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7405.
<https://doi.org/10.3390/ijms22147405>
- Domic, D., Bertl, K., Lang, T., Pandis, N., Ulm, C., & Stavropoulos, A. (2023). Hyaluronic acid in tooth extraction: A systematic review and meta-analysis of

- preclinical and clinical trials. *Clinical Oral Investigations*, 27(12), 7209–7229.
<https://doi.org/10.1007/s00784-023-05227-4>
- Eliezer, M., Imber, J.-C., Sculean, A., Pandis, N., & Teich, S. (2019). Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 23(9), 3423–3435.
<https://doi.org/10.1007/s00784-019-03012-w>
- Eshghi, A., Hajiahmadi, M., Nikbakht, M. H., & Esmaceli, M. (2022). Comparison of Clinical and Radiographic Success between MTA and Biodentine in Pulpotomy of Primary Mandibular Second Molars with Irreversible Pulpitis: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *International Journal of Dentistry*, 2022(1), 6963944. <https://doi.org/10.1155/2022/6963944>
- Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S., & Vertuani, S. (2018). Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers*, 10(7), 701.
<https://doi.org/10.3390/polym10070701>
- Fang, F., & Hu, Y.-S. (2023). Efficacy of topical application of hyaluronic acid in reducing complications after mandibular third molar surgery: A systematic review and meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(8), 3243–3254. https://doi.org/10.26355/eurev_202304_32096
- Ferraz, M. P. (2023). Bone Grafts in Dental Medicine: An Overview of Autografts, Allografts and Synthetic Materials. *Materials*, 16(11), 4117.
<https://doi.org/10.3390/ma16114117>
- Fuks, A. B., & Peretz, B. (Eds.). (2016). *Pediatric Endodontics*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-27553-6>
- Ghatge, A. S., & Ghatge, S. B. (2023). The Effectiveness of Injectable Hyaluronic Acid in the Improvement of the Facial Skin Quality: A Systematic Review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, Volume 16*, 891–899.
<https://doi.org/10.2147/CCID.S404248>
- Guglielmotti, M. B., Olmedo, D. G., & Cabrini, R. L. (2019). Research on implants and osseointegration. *Periodontology 2000*, 79(1), 178–189.
<https://doi.org/10.1111/prd.12254>
- Haneke, E. (2014). Adverse Effects of Fillers and Their Histopathology. *Facial Plastic Surgery*, 30(06), 599–614. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396755>
- Huang, P., Wang, L., Heng, B. C., Haririan, I., Cai, Q., & Ge, Z. (2025). Property-tailoring chemical modifications of hyaluronic acid for regenerative medicine

- applications. *Acta Biomaterialia*, 201, 75–100.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.06.014>
- Humphrey, S., Carruthers, J., & Carruthers, A. (2015). Clinical Experience With 11,460 mL of a 20-mg/mL, Smooth, Highly Cohesive, Viscous Hyaluronic Acid Filler. *Dermatologic Surgery*, 41(9), 1060–1067.
<https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000434>
- 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>
- Igna, A. (2021). Vital Pulp Therapy in Primary Dentition: Pulpotomy—A 100-Year Challenge. *Children*, 8(10), 841. <https://doi.org/10.3390/children8100841>
- Imadojemu, S., Sarwer, D. B., Percec, I., Sonnad, S. S., Goldsack, J. E., Berman, M., & Sobanko, J. F. (2013). Influence of Surgical and Minimally Invasive Facial Cosmetic Procedures on Psychosocial Outcomes: A Systematic Review. *JAMA Dermatology*, 149(11), 1325. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.6812>
- Imber, J.-C., & Kasaj, A. (2021). Treatment of Gingival Recession: When and How? *International Dental Journal*, 71(3), 178–187. <https://doi.org/10.1111/idj.12617>
- Jacobs, R., Fontenele, R. C., Lahoud, P., Shujaat, S., & Bornstein, M. M. (2024). Radiographic diagnosis of periodontal diseases – Current evidence versus innovations. *Periodontology 2000*, 95(1), 51–69.
<https://doi.org/10.1111/prd.12580>
- Jemat, A., Ghazali, M. J., Razali, M., & Otsuka, Y. (2015). Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *BioMed Research International*, 2015, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/791725>
- Jones, D. H., Fitzgerald, R., Cox, S. E., Butterwick, K., Murad, M. H., Humphrey, S., Carruthers, J., Dayan, S. H., Donofrio, L., Solish, N., Yee, G. J., & Alam, M. (2021). Preventing and Treating Adverse Events of Injectable Fillers: Evidence-Based Recommendations From the American Society for Dermatologic Surgery Multidisciplinary Task Force. *Dermatologic Surgery*, 47(2), 214–226.
<https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002921>
- 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), 329. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05701-7>
- Kapoor, K. M., Kapoor, P., Heydenrych, I., & Bertossi, D. (2020). Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic Plastic Surgery*, 44(3), 929–944. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01562-8>
- Karakostas, P. (2022). Use of Hyaluronic Acid in Periodontal Disease Treatment: A Systematic Review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 23(3). <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3308>
- Kroumpouzou, G., & Treacy, P. (2024). Hyaluronidase for Dermal Filler Complications: Review of Applications and Dosage Recommendations. *JMIR Dermatology*, 7, e50403. <https://doi.org/10.2196/50403>
- Lee, J. W. Y., & Bance, M. L. (2019). Physiology of Osseointegration. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 52(2), 231–242. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.11.004>
- Lei n.º 44/2003, de 22 de agosto: Segunda alteração ao Estatuto da Ordem dos Médicos Dentistas, No. 44/2003, Diário da República, I Série-A, n.º 193, 5373 (2003). <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2003/08/193a00/53735390>
- Li, K., Meng, F., Li, Y. R., Tian, Y., Chen, H., Jia, Q., Cai, H., & Jiang, H. B. (2022). Application of Nonsurgical Modalities in Improving Facial Aging. *International Journal of Dentistry*, 2022(1), 8332631. <https://doi.org/10.1155/2022/8332631>
- Lieppe, T., Alliot, C., Verner, C., Badran, Z., Soueidan, A., & Struillou, X. (2022). Papillary Reconstruction using Hyaluronic Acid: A Review. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 20(1), 421–431. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b3556037>
- Lierova, A., Kasparova, J., Filipova, A., Cizkova, J., Pekarova, L., Korecka, L., Mannova, N., Bilkova, Z., & Sinkorova, Z. (2022). Hyaluronic Acid: Known for Almost a Century, but Still in Vogue. *Pharmaceutics*, 14(4), 838. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040838>
- Lin, P.-Y., Chen, H.-S., Wang, Y.-H., & Tu, Y.-K. (2014). Primary molar pulpotomy: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 42(9), 1060–1077. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.02.001>
- Litwiniuk, M., & Krejner, A. (2016). *Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration*.

- Liu, H., Tan, L., Fu, G., Chen, L., & Tan, H. (2022). Efficacy of Topical Intervention for Recurrent Aphthous Stomatitis: A Network Meta-Analysis. *Medicina*, *58*(6), 771. <https://doi.org/10.3390/medicina58060771>
- Maci, M., Fanelli, C., Lorusso, M., Ferrara, D., Caroprese, M., Laurenziello, M., Tepedino, M., & Ciavarella, D. (2024). Botulinum Toxin Type A and Hyaluronic Acid Dermal Fillers in Dentistry: A Systematic Review of Clinical Application and Indications. *Journal of Clinical Medicine Research*, *16*(6), 273–283. <https://doi.org/10.14740/jocmr5202>
- Malcangi, G., Inchingolo, A. D., Trilli, I., Ferrante, L., Casamassima, L., Nardelli, P., Inchingolo, F., Palermo, A., Severino, M., Inchingolo, A. M., & Dipalma, G. (2025). Recent Use of Hyaluronic Acid in Dental Medicine. *Materials*, *18*(8), 1863. <https://doi.org/10.3390/ma18081863>
- Manfredini, M., Beretta, M., Maiorana, C., Tandurella, M., Salina, F. E., & Poli, P. P. (2023). Effectiveness of Adjunctive Hyaluronic Acid Application in Surgical Treatment of Gingival Recession Sites. *Prosthesis*, *5*(3), 635–646. <https://doi.org/10.3390/prosthesis5030045>
- 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>
- Marques, A. F. S., Silva, N. M., Da Cruz, M., Marques, J., & Da Mata, A. D. (2024). Hyaluronic acid-based gels for oral application: Comparison of in vitro effects on gingival cells and bacteria. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, *14*(3), 238–244. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2024.03.001>
- Marschner, F., Lechte, C., Kanzow, P., Hraský, V., & Pfister, W. (2025). Systematic review and meta-analysis on prevalence and risk factors for gingival recession. *Journal of Dentistry*, *155*, 105645. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2025.105645>
- Matheson, E. M., Fermo, J. D., & Blackwelder, R. S. (2023). Temporomandibular Disorders: Rapid Evidence Review. *TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS*.
- 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>

- Mendes, J. J., Neves, M., Supiot, C., Pinto, L., Tenda, D., Silva, N., Proença, L., Leira, Y., Machado, V., & Botelho, J. (2025). Combining Self-Reported Information with Radiographic Bone Loss to Screen Periodontitis: A Performance Study. *Journal of Clinical Medicine, 14*(13), 4531. <https://doi.org/10.3390/jcm14134531>
- 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>
- Mohammad, C. A., Mirza, B. A., Mahmood, Z. S., & Zardawi, F. M. (2023). The Effect of Hyaluronic Acid Gel on Periodontal Parameters, Pro-Inflammatory Cytokines and Biochemical Markers in Periodontitis Patients. *Gels, 9*(4), 325. <https://doi.org/10.3390/gels9040325>
- Nijakowski, K., Gruszczyński, D., Kolasieńska, J., Kopała, D., & Surdacka, A. (2022). Periodontal Disease in Patients with Psoriasis: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 19*(18), 11302. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811302>
- Onisor, F., Bran, S., Mester, A., & Voina-Tonea, A. (2022). Efficiency of Hyaluronic Acid in Infrabony Defects: A Systematic Review of Human Clinical Trials. *Medicina, 58*(5), 580. <https://doi.org/10.3390/medicina58050580>
- Ordem dos Médicos Dentistas. (2021). *Regulamento das Competências Setoriais* (Regulamento No. 1007/2021). Ordem dos Médicos Dentistas. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/regulamento/1007-2021-175618560>
- Ordem dos Médicos Dentistas. (2024). *Regulamento das Competências Setoriais – Harmonização Orofacial*. Ordem dos Médicos Dentistas. <https://www.ond.pt/content/uploads/2024/07/regulamento-cs-harmonizacao-orofacial.pdf>
- Overmann, A. L., Aparicio, C., Richards, J. T., Mutreja, I., Fischer, N. G., Wade, S. M., Potter, B. K., Davis, T. A., Bechtold, J. E., Forsberg, J. A., & Dey, D. (2020). Orthopaedic osseointegration: Implantology and future directions. *Journal of Orthopaedic Research, 38*(7), 1445–1454. <https://doi.org/10.1002/jor.24576>
- Oyetaquin-White, P., Suggs, A., Koo, B., Matsui, M. S., Yarosh, D., Cooper, K. D., & Baron, E. D. (2015). Does poor sleep quality affect skin ageing? *Clinical and Experimental Dermatology, 40*(1), 17–22. <https://doi.org/10.1111/ced.12455>

- Patel, M., Guni, A., Nibali, L., & Garcia-Sanchez, R. (2024). Interdental papilla reconstruction: A systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 28(1), 101. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05409-0>
- Polizzi, A., Leanza, Y., Belmonte, A., Grippaudo, C., Leonardi, R., & Isola, G. (2024). Impact of Hyaluronic Acid and Other Re-Epithelializing Agents in Periodontal Regeneration: A Molecular Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 12347. <https://doi.org/10.3390/ijms252212347>
- Prasad, P., Khair, A.-M. B., Najib, S. M., & Talab, S. I. (2024). A Review on the Expanding Role of Dentists in Facial Esthetics. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(Suppl 5), S4230–S4234. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_718_24
- Regulamento n.º 725/2024: Aprova o Regulamento de Acesso à Competência Setorial de Harmonização Orofacial, No. 725/2024, Diário da República, 2.ª série, n.º 129 (2024). <https://www.ondp.pt/content/uploads/2024/07/regulamento-cs-harmonizacao-orofacial.pdf>
- 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>
- 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>
- Rosaming, P., Jirayupapong, J., Thamnum, S., Win, Y. Y., Limprasutr, V., Rodsiri, R., Pavasant, P., & Luckanagul, J. A. (2022). Interpenetrating Low-Molecular Weight Hyaluronic Acid in Hyaluronic Acid-Based In Situ Hydrogel Scaffold for Periodontal and Oral Wound Applications. *Polymers*, 14(22), 4986. <https://doi.org/10.3390/polym14224986>

- Sahu, P. P., Uppoor, A. S., & Nayak, S. U. (2024). Hyaluronic acid: Hope or hype in periodontics – A narrative review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 28(6), 614–620. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_476_23
- Salvi, G. E., Rocuzzo, A., Imber, J., Stähli, A., Klinge, B., & Lang, N. P. (2023). Clinical periodontal diagnosis. *Periodontology 2000*, prd.12487. <https://doi.org/10.1111/prd.12487>
- Sari, E., & Aliyeva, A. (2025). Enduring outcomes of minimally invasive approaches for facial rejuvenation. *Archives of Dermatological Research*, 317(1), 717. <https://doi.org/10.1007/s00403-025-04238-3>
- Scheuer, J. F., Sieber, D. A., Pezeshk, R. A., Campbell, C. F., Gassman, A. A., & Rohrich, R. J. (2017). Anatomy of the Facial Danger Zones: Maximizing Safety during Soft-Tissue Filler Injections. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 139(1), 50e–58e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002913>
- Sezgin, B. I., Ildes Sezgin, G. C., Koyuncu, Ö., & Menten, A. (2024). Hyaluronic acid as a pulpotomy material in primary molars: An up to 30 months retrospective study. *BMC Oral Health*, 24(1), 683. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04405-4>
- Shakya, A., Li, Y., Chang, N., & Liu, X. (2024). Supra-alveolar bone regeneration: Progress, challenges, and future perspectives. *Composites Part B: Engineering*, 283, 111673. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2024.111673>
- Singh, B. P., Singh, N., Jayaraman, S., Kirubakaran, R., Joseph, S., Muthu, M. S., Jivnani, H., & Hua, F. (2024). Occlusal interventions for managing temporomandibular disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2024(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012850.pub2>
- Smaïl-Faugeron, V., Glenny, A.-M., Courson, F., Durieux, P., Muller-Bolla, M., & Fron Chabouis, H. (2018). Pulp treatment for extensive decay in primary teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003220.pub3>
- Sorensen, E. P., & Council, M. L. (2020). Update in Soft-Tissue Filler–Associated Blindness. *Dermatologic Surgery*, 46(5), 671–677. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002108>
- Stoopler, E. T., Villa, A., Bindakhil, M., Díaz, D. L. O., & Sollecito, T. P. (2024). Common Oral Conditions: A Review. *JAMA*, 331(12), 1045. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0953>

- Talebi Ardakani, M., Moscowchi, A., Talebi, A., & Talebi, M. H. (2025). Hyaluronic acid efficacy in root coverage procedures: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 25(1), 119. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-05526-0>
- Torre, E., Vetrano, S., Vertué, S., Zazzaron, M., & Russo, R. (2023). Satisfaction outcomes for patients and physicians following use of a new hyaluronic acid fillers. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22(8), 2178–2185. <https://doi.org/10.1111/jocd.15694>
- Tremolati, M., Farronato, M., Ferrantino, L., Rusconi, F., Lodi, G., & Maspero, C. (2022). Clinical Performance Evaluation of a Hyaluronic Acid Dental Gel for the Treatment of Traumatic Ulcers in Patients with Fixed Orthodontic Appliances: A Randomized Controlled Trial. *Bioengineering*, 9(12), 761. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9120761>
- Trindade, D., Carvalho, R., Machado, V., Chambrone, L., Mendes, J. J., & Botelho, J. (2023). Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(5), 604–626. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13769>
- Valachová, K., & Šoltés, L. (2021). Hyaluronan as a Prominent Biomolecule with Numerous Applications in Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 7077. <https://doi.org/10.3390/ijms22137077>
- Vasvani, S., Kulkarni, P., & Rawtani, D. (2020). 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>
- Woodward, J., Khan, T., & Martin, J. (2015). Facial Filler Complications. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 23(4), 447–458. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2015.07.006>
- Xu, J., Ren, H., Zhao, S., Li, Q., Li, C., Bao, G., & Kang, H. (2023). Comparative effectiveness of hyaluronic acid, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in treating temporomandibular disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Head & Face Medicine*, 19(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13005-023-00369-y>

- Yadav, V. S., Gumber, B., Makker, K., Gupta, V., Tewari, N., Khanduja, P., & Yadav, R. (2023). Global prevalence of gingival recession: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 29(8), 2993–3002. <https://doi.org/10.1111/odi.14289>
- Yao, L., Sadeghirad, B., Li, M., Li, J., Wang, Q., Crandon, H. N., Martin, G., Morgan, R., Florez, I. D., Hunskaar, B. S., Wells, J., Moradi, S., Zhu, Y., Ahmed, M. M., Gao, Y., Cao, L., Yang, K., Tian, J., Li, J., ... Busse, J. W. (2023). Management of chronic pain secondary to temporomandibular disorders: A systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, e076226. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076226>