



Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

**Revisão científica sobre a utilização do ácido hialurónico no
tratamento periodontal não cirúrgico**

Patrícia Porto Dordio da Cruz Moreira

Orientadora: Prof. Dra. Isabel Poiares Baptista

Co-orientador: Dr. Tony Rolo

Coimbra, 2012

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

**Revisão científica sobre a utilização do ácido hialurónico no tratamento
periodontal não cirúrgico**

Moreira P*, Baptista IP**, Rolo T***

*Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

**Professora Auxiliar do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

***Assistente Convidado do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Endereço: Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Avenida Bissaya Barreto, Bloco de Celas.

3000-075 Coimbra

Tel.: +351 239484183

Fax: +351 239402910

Coimbra, Portugal

Endereço electrónico: patriciaportomoreira@gmail.com

1. RESUMO

Introdução: O ácido hialurónico consiste num glicosaminoglicano presente em todos os organismos vivos, ocupando um papel vital no funcionamento da matriz extracelular de tecidos mineralizados e não-mineralizados. Pode ser encontrado em grandes concentrações na pele, no líquido sinovial e nas estruturas periodontais, nomeadamente na gengiva, no ligamento periodontal e no fluido crevicular. Apresenta variadas propriedades que permitem a sua aplicação em diversas áreas da Medicina. Dessas propriedades destacam-se o seu potencial lubrificante, anti-inflamatório e de reparação tecidual, estando estes últimos a ser estudados em prol da Medicina Dentária, em que o ácido hialurónico tem vindo a ser aplicado no tratamento da inflamação gengival e também no tratamento da periodontite, como coadjuvante do tratamento periodontal não-cirúrgico.

Objectivo: O objectivo desta revisão é avaliar a aplicabilidade e eficácia do ácido hialurónico como coadjuvante do tratamento periodontal não-cirúrgico e, ainda, exemplificar a sua técnica de utilização através da apresentação de um caso clínico.

Material e Métodos: Foi feita uma revisão sistematizada de artigos relevantes em bases de dados primárias (PubMed e Ebscohost) secundárias (b-on), tendo sido seleccionados artigos publicados até 2011 em língua inglesa. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *hyaluronic acid*, *hyaluronan*, e combinações dessas com *dentistry*, *periodontology*, *periodontal non-surgical treatment*, *coadjuvant treatment*. Foram efectuadas igualmente buscas manuais na biblioteca da área de Medicina Dentária.

Resultados: Foram seleccionados 4 artigos que cumpriam todos os critérios de inclusão primeiramente definidos. Esses 4 artigos consistem em estudos clínicos randomizados controlados. Foi feita uma análise quanto ao protocolo adoptado e avaliados e comparados os resultados de acordo com os parâmetros clínicos: profundidade de sondagem, nível clínico de inserção e índice de hemorragia à sondagem.

Conclusão: Em Medicina Dentária, as propriedades anti-inflamatórias e reparadoras do ácido hialurónico têm sido testadas para tratamento da gengivite e da periodontite, apresentando alguns resultados promissores, especialmente no controlo da

inflamação gengival. Contudo, existem ainda poucos estudos para atestar a sua eficácia ao nível da diminuição da profundidade de sondagem ou ganho de nível clínico de inserção em bolsas periodontais, após realização de raspagem e alisamento radicular, e, dos que existem, verificam-se algumas discrepâncias na aplicação do protocolo, não permitindo uma comparação de resultados. Assim devem ser realizados mais estudos clínicos neste âmbito.

2. ABSTRACT

Introduction: Hyaluronic acid is a glycosaminoglycan present in organisms, playing a vital role as a structural component of the extracellular matrix of mineralized and not mineralized tissues. It occurs in large portions in the skin, synovial fluid and periodontal structures, such as gingiva, periodontal ligament and crevicular fluid. It possesses several properties, which allow it to be vastly used in some Medical areas. Its most studied relevant characteristics are the lubricant effect and its anti-inflammatory and regenerative potential. These last are being studied in Dentistry, where hyaluronic acid has been used in the treatment of gingival inflammation or even in the treatment of periodontitis, as an adjunctive to non-surgical periodontal treatment.

Objective: The aim of this work is to evaluate hyaluronic acid's effectiveness as an adjunctive to non-surgical periodontal treatment and to describe a clinical application protocol through a case report.

Material and Methods: It was performed a literature search of relevant articles in primary (PubMed and Ebscohost) and secondary (b-on) databases, published until 2011 in English. There were used the following key-words: hyaluronic acid, hyaluronan, and combinations of those with dentistry, periodontology, periodontal non-surgical treatment, coadjuvant treatment. It was also performed a manual search in the library of the Dentistry Department.

Results: 4 articles meeting the requirements of previously defined inclusion criteria were selected. All 4 of them being randomized and controlled clinical trials. An analysis of the application protocol was performed and the results of the studies according to the values of probing depth, clinical attachment level and bleeding on probing were evaluated and compared.

Conclusion: In Dentistry, anti-inflammatory and regenerative properties of hyaluronic acid have been tested in gingivitis and periodontitis treatment, with some positive results, especially in the control of gingival inflammation. However, there are still few studies to assess its efficiency in the reduction of probing depth or clinical attachment level in periodontal pockets, after mechanical debridement. The studies that are already available have discrepancies in their protocols, not allowing a very reliable comparison of the results. Therefore, more clinical trials regarding this purpose must be conducted.

3. INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico, também designado hialuronato, consiste num polissacarídeo presente em todos os organismos vivos, ocupando um papel vital no funcionamento da matriz extracelular de tecidos mineralizados e não-mineralizados. Pertence à família dos glicosaminoglicanos, sendo aquele que apresenta maior peso molecular, não sendo sulfatado. No organismo, pode ser encontrado em grandes concentrações na pele, no líquido sinovial e nas estruturas periodontais, nomeadamente na gengiva, no ligamento periodontal e no fluido crevicular. Também está presente nos tecidos mineralizados como o osso alveolar ou o cimento, mas em menor escala e as suas menores concentrações ocorrem ao nível do plasma sanguíneo.^{1,2,3,4}

3.1. Nota Histórica

Em 1934, Karl Meyer e John Palmer, da Universidade de Colômbia, isolaram uma substância química desconhecida do corpo vítreo do olho de uma vaca e, após a análise da mesma, observaram que era composta por duas moléculas açucaradas. Uma dessas moléculas era o ácido urónico, pelo que foi proposto o nome de ácido hialurônico. Foi primeiramente usado comercialmente para fins culinários, em 1942, quando Endre Balazs registou a patente para o poder utilizar como substituto das claras de ovo em produtos de pastelaria. No entanto, a primeira aplicação médica em

humanos apenas surgiu em 1950, no decorrer de uma cirurgia oftalmológica, na qual o ácido hialurónico foi utilizado como substituto vítreo.^{1,2}

3.2. Estrutura Química

Nos anos 50, Karl Meyer identificou a estrutura química do ácido hialurónico: 200 a 10,000 unidades dissacarídeas repetidas de N-acetil glucosamina e ácido D-glucorónico, ligadas entre si por ligações glicosídeas, alternando entre β - 1,4 e β - 1,3. A distribuição espacial e relação com os pequenos átomos de hidrogénio do dissacarídeo tornam-no energeticamente muito estável e o seu peso molecular excede cerca de 10^6 Da¹, tratando-se de uma molécula polianiónica.^{1,2,3}

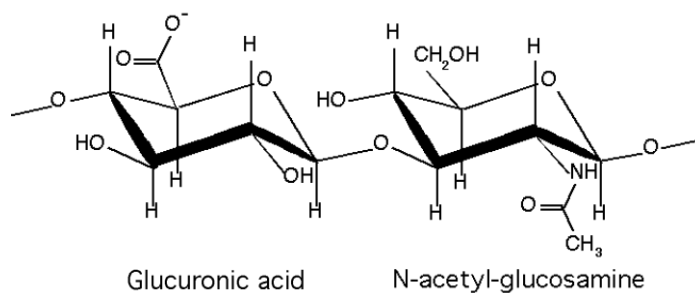


Figura 1 – Estrutura química do ácido hialurónico. (adaptado de <http://www.madsci.org/posts/archives/apr2001/986571103.Bc.r.html>)

3.3. Síntese e Degradação do Ácido Hialurónico

O organismo humano é capaz de sintetizar ácido hialurónico. Esta síntese envolve um processo único e muito controlado, tendo como intervenientes a vasta maioria de células do organismo, como por exemplo fibroblastos, condrócitos e sinoviócitos. Este glicosaminoglicano é naturalmente sintetizado por proteínas membranares denominadas sintetases hialurónicas, existindo 3 tipos diferentes nos

¹ Da = Dalton, unidade de medida de massa.

animais vertebrados: HAS1, HAS2 e HAS3.² São inicialmente sintetizados polímeros longos e lineares da estrutura de ácido hialurónico aos quais vão sendo adicionados alternadamente ácido D-glucorónico e N-acetil glucosamina. Verifica-se um aumento da produção de ácido hialurónico em processos de cicatrização e de desenvolvimento tumoral e embrionário, e a sua diminuição com o avançar da idade.^{2,4,5}

Em relação à degradação do ácido hialurónico, este processo é da responsabilidade do sistema linfático e os seus produtos de degradação são posteriormente catabolizados pelo fígado. Existem três tipos de enzimas capazes de degradar esta molécula: hialuronidase, b-D-glucoronidase e β -N-acetil-hexosaminidase. A primeira quebra as ligações de ácido hialurónico de elevado peso molecular com formação de oligossacarídeos mais pequenos, enquanto as segundas degradam os fragmentos de oligossacarídeos, removendo os terminais açucarados não-redutores. Os produtos da degradação (oligossacarídeos e ácido hialurónico de muito baixo peso molecular) vão então ser posteriormente catabolizados pelo fígado. Ao catalisar a hidrólise do ácido hialurónico, que é um grande constituinte da barreira intersticial, ocorre a diminuição da viscosidade dessa barreira, aumentando a permeabilidade do tecido, o que permite a utilização do ácido hialurónico em algumas áreas da Medicina em conjugação com outros medicamentos para acelerar a sua dispersão, distribuição, entre outros.^{2,4,6}

3.4. Propriedades do Ácido Hialurónico

O ácido hialurónico é um importante agente de ligação entre os vários componentes do tecido conjuntivo, interagindo com os componentes da matriz extracelular. As suas propriedades fisiológicas e estruturais, interações celulares e extracelulares, interação com fatores de crescimento, regulação da pressão osmótica e capacidade lubrificante, ajudam a manter a integridade estrutural e homeostática dos tecidos. Ao nível das moléculas da matriz extracelular, o ácido hialurónico destaca-se pelas suas propriedades higroscópicas e viscoelásticas.⁷ As primeiras permitem que mantenha a sua conformação química e seja capaz absorver a água presente no meio e assim, desempenhar funções de lubrificação, absorção de choque ou preenchimento de espaços, tendo-se verificado que esta molécula separa a grande maioria das superfícies tecidulares que contactam entre si.⁸ As suas propriedades viscoelásticas

influenciam a manutenção de espaços, a integridade dos tecidos e actuam como barreira à penetração de bactérias e vírus.⁷ O facto das soluções de ácido hialurónico apresentarem uma elevada osmolaridade é importante para o controlo da hidratação dos tecidos em casos de inflamação ou dano tecidual, nomeadamente ao nível da pele e da cavidade oral.⁹

Para além destas características, outras propriedades são também atribuídas ao ácido hialurónico, nomeadamente potencial anti-inflamatório, anti-edematoso, analgésico, osteogénico e osteoindutor, de reparação tecidual e bacteriostático.^{6,10} As suas propriedades anti-inflamatórias prendem-se com a acção de ácido hialurónico, responsável pela mobilização de prostaglandinas, metaloproteínases e outras moléculas bioactivas³; o seu efeito anti-edematoso está relacionado com a sua actividade osmótica, aumentando o suprimento sanguíneo e reduzindo a inflamação; e a sua capacidade analgésica varia de uma forma directamente proporcional com o seu peso molecular.³ No que diz respeito ao seu potencial de reparação tecidual, este está relacionado com a elevada hidrofilia do ácido hialurónico, que torna o coágulo mais receptivo à colonização de células reparadoras dos tecidos danificados, induzindo a sua migração, proliferação e diferenciação. Este glicosaminoglicano permite também acelerar os processos de regeneração óssea através da quimiotaxia, proliferação e consecutiva diferenciação de células mesenquimais, daí o seu potencial osteogénico⁷. São também atribuídas ao ácido hialurónico propriedades angiogénicas quando se trata de uma molécula de baixo peso molecular.^{6,7}

3.5. Indicações e Aplicações do Ácido Hialurónico

O uso terapêutico do ácido hialurónico está descrito na literatura, uma vez que se trata de um material não tóxico e biocompatível, podendo ser de origem animal ou semi-sintético. Este último resulta da fermentação bacteriana e é o mais utilizado, pois pode ser produzido em larga escala e existe uma menor probabilidade de reacções alérgicas por parte do receptor pela não incorporação de proteínas animais. Não estão descritas na literatura muitas reacções adversas à aplicação desta molécula. No entanto, a mais commumente referenciada é uma ligeira e auto-limitada inflamação local. O ácido hialurónico, devido à sua estrutura molecular única, pode assumir

variados pesos moleculares e ser liofilizado ou esterificado em diferentes configurações estruturais como esponjas, membranas, géis ou colutórios.

Tabela I – Aplicações do Ácido Hialurónico

Áreas da Medicina	Aplicações
Oftalmologia	Cirurgia oftálmica em combinação com anestésicos locais; ² Coadjuvante cirúrgico em operações oculares (p.e. cataratas); ² Agente distribuidor em diversas vias de administração. ²
Cirurgia	Adjuvante na cicatrização e regeneração de feridas cirúrgicas. ¹⁵ Lubrificante em cirurgias abdominais; ²
Dermatologia	Rejuvenescimento facial. ¹⁷
Ortopedia	Lubrificante em cirurgias ortopédicas (diminui adesão pós-operatória); ^{2,11} Suplemento viscoelástico na Osteoartrite; ^{12, 13} Protector cartilágneo e articular. ¹⁴
Medicina Dentária	Tratamento de patologia das ATM; Cirurgia oral; Protecções Pulpares Directas; Substituto salivar; Tratamento de Candidíase; Síndrome de Ardor Bucal; Úlceras Orais; Manutenção de locais peri-implantares; Correcção cirúrgica de defeitos infra-ósseos; Coadjuvante no tratamento de Gengivite/Periodontite.

Por sua vez, a utilização do ácido hialurónico em Medicina Dentária tem vindo a ganhar relevância e, neste momento, contempla desde o tratamento de patologias a nível da articulação temporomandibular (ATM), até à prevenção e tratamento de doenças periodontais e da mucosa oral, bem como a sua aplicação em procedimentos cirúrgicos orais, como transportador para outras moléculas em técnicas de regeneração guiada de tecidos.¹⁸ Sabe-se também que permite o amortecimento das cargas ao nível do ligamento periodontal aquando da oclusão, graças ao seu elevado tamanho e carga negativa que lhe permitem a absorção de grandes quantidades de água.⁴

O ácido hialurónico é um bom lubrificante de tecidos moles sob cargas ligeiras e previne adesões intra-articulares. Quando são administradas injeções de ácido hialurónico no tratamento de patologias da ATM, verifica-se que existe uma diminuição do dano causado às superfícies sinoviais e ao disco, bem como uma redução do coeficiente de fricção da articulação.^{11,19,20}

Este glicosaminoglicano parece estimular a vascularização dos tecidos, criando, indirectamente, condições favoráveis à mineralização²¹ e apresenta também um elevado potencial de gerar dentina reparadora²². Um estudo realizado *in vitro* concluiu mesmo que o ácido hialurónico, pela sua elevada biocompatibilidade com a polpa e menor toxicidade, pode ser uma boa opção para a realização de protecções pulpares directas.²¹

No que se refere à sua aplicação em patologia oral, Park e colaboradores, em 2010, verificaram que, devido às suas propriedades viscoelásticas, o ácido hialurónico pode assumir um papel importante no desenvolvimento de substitutos salivares, uma vez que aumenta as propriedades protectoras da saliva e actua como lubrificante.¹³ O mesmo estudo concluiu ainda que esta molécula é capaz de atrasar o desenvolvimento de candidíases.¹³ Também a aplicação tópica de ácido hialurónico parece obter efeitos benéficos no tratamento de lesões de líquen plano erosivo, providenciando uma eficácia até 4h após a sua administração.²² No entanto, quando aplicado para tratamento do Síndrome de Ardor Bucal, apenas permite o alívio imediato do desconforto.⁹ Em relação à sua aplicação no tratamento de úlceras orais, demonstrou-se que permite a protecção da mucosa, aumentando a hidratação do tecido e acelerando os processos de cicatrização²⁴. No tratamento de lesões aftosas recorrentes, esta molécula promove uma redução imediata dos sintomas, actuando puramente como barreira protectora dos estímulos do ambiente da cavidade oral.²⁵

Ainda no âmbito das patologias orais, por todas as características e aplicações já descritas do ácido hialurónico, especialmente o seu potencial anti-inflamatório e reparador, houve um aumento da sua aplicação em áreas como a Periodontologia, nomeadamente no tratamento de certas doenças inflamatórias como a gengivite e periodontite, ou no controlo de peri-implantites. Actualmente, encontra-se descrito na literatura que a utilização de elixires contendo ácido hialurónico apresentam efeitos satisfatórios no que diz respeito à diminuição da deposição de placa bacteriana, especialmente na redução dos níveis de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Prevotella intermedia*.²² Foram estas as conclusões do estudo clínico randomizado

controlado realizado por Rodrigues e colaboradores (2010), adoptando um modelo paralelo cego. O seu intuito era de avaliar a eficácia de um elixir contendo hialuronato de sódio em comparação com um elixir contendo clorhexidina (0,2%) e outro à base de água, bem como o seu efeito em colónias isoladas de periodontopatogénios. Como parâmetros clínicos foram observados os índices de hemorragia do sulco e da papila, enquanto a análise biológica incidiu em culturas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* e *Porphyromonas gingivalis*. O elixir com ácido hialurónico utilizado contém uma concentração desse ácido de 0,025% e uma percentagem de xilitol como preservante. Algumas das limitações que podem ser apontadas a este estudo são o curto período de avaliação, de apenas 5 dias, que pode não ter sido suficiente para que o ácido hialurónico expressasse as suas propriedades, bem como o facto do elixir utilizado conter uma pequena percentagem de xilitol que só por si pode ter acção anti-placa bacteriana e influenciar os resultados.²² O modelo de estudo paralelo pode também ser considerado um enviesamento, uma vez que cada indivíduo tem o seu próprio ritmo de crescimento bacteriano.²² Ainda relacionado com a aplicação de ácido hialurónico no controlo de placa bacteriana, certos autores demonstraram que é capaz de inibir em grande escala *Streptococcus mitis*, *Streptococcus constellatus* e *Staphylococcus aureus*. As bactérias Gram+ são as mais susceptíveis, sendo a *Fusobacterium nucleatum* menos susceptível à sua acção, bem como as bactérias presentes no biofilme dentário, pela vasta gama de bactérias anaeróbias com diferentes resistências. No entanto, é do entender de alguns autores que as concentrações recomendadas de ácido hialurónico não são suficientes para que haja a expressão das suas propriedades antibacterianas a nível do biofilme dentário, e sim apenas das suas propriedades anti-inflamatórias.²⁹

De facto, existem ainda alguns estudos que atestam a eficácia da utilização tópica de ácido hialurónico como adjunto no tratamento da gengivite, nomeadamente pelo seu já referido potencial anti-inflamatório. Jentsh e colaboradores (2003) no seu estudo duplamente cego randomizado avaliaram o efeito do ácido hialurónico em forma de gel no tratamento de gengivite induzida por placa bacteriana. Os 50 sujeitos incluídos foram distribuídos por dois grupos, num foi utilizado um gel placebo e no outro foi utilizado um gel com ácido hialurónico (0,2%) que deveria ser aplicado sobre a gengiva inflamada em vestibular dos incisivos ou pré-molares maxilares, duas vezes por dia (1mL). Os critérios avaliados neste estudo foram o índice de placa, índice de placa interproximal e o nível de hemorragia da papila no início do tratamento e após 4, 7, 14 e 21 dias, tempo de duração deste estudo. Foi também recolhida em cada

observação uma amostra do fluido crevicular para avaliação bioquímica da presença de enzimas da reacção inflamatória (lisozima e peroxidase). No que diz respeito aos resultados obtidos, os autores verificaram que houve uma significativa melhoria na área estudada nos índices de placa e no nível de hemorragia da papila no grupo em que foi colocado o ácido hialurónico, em comparação com o grupo placebo. Estes resultados conduziram os autores a concluir que a aplicação de um gel contendo ácido hialurónico pode ser benéfico no tratamento de gengivite induzida por placa bacteriana.⁵ Este estudo foi realizado num período de tempo curto (3 semanas) e embora tenha sido avaliado por um único examinador cego, os índices de placa podem ser influenciados por variáveis como o nível de higiene oral e o grau ou severidade da inflamação gengival.

Também Pistorius e colaboradores (2005) realizaram um estudo clínico randomizado controlado com o objectivo de avaliar a eficácia da aplicação tópica de ácido hialurónico no tratamento da gengivite. Foram testados 60 doentes, que foram aleatoriamente distribuídos por dois grupos: um grupo de controlo e um grupo de teste. O material utilizado pelos autores do estudo foi o Gengigel® (Ricerfarma, Itália), aplicado sob a forma de spray (50 mL) e foram dadas as instruções do seu manuseamento aos indivíduos do grupo de teste, que o aplicaram sobre a gengiva cinco vezes por dia durante uma semana, primeiramente nas faces vestibulares do 1º e 4º quadrantes, seguidas das faces vestibulares do 2º e 3º quadrantes e, posteriormente, nas faces palatinas e linguais, tendo-se realizado um controlo inicial, outro 3 a 4 dias depois e um controlo final ao fim dos 7 dias. O grupo controlo não usou uma solução placebo pela impossibilidade do seu fabrico. Após uma cuidadosa análise do estado geral de saúde oral do indivíduo, foram avaliados o índice de placa interproximal, o índice de hemorragia sulcular, o índice de hemorragia da papila e, ainda, o fluido crevicular gengival por um examinador cego. No que diz respeito aos resultados, os autores verificaram que houve uma redução do índice de hemorragia do sulco e da papila no grupo de teste ao longo do tempo. Contudo, não se verificaram em nenhum dos grupos alterações relativamente ao nível de placa bacteriana durante o período testado. Assim, Pistorius e colaboradores concluíram que, uma vez que não houve qualquer alteração dos níveis de placa bacteriana, o potencial anti-inflamatório e reparador da aplicação tópica de ácido hialurónico conduzem a uma melhoria nos parâmetros clínicos inflamatórios da gengivite.³⁰ Porém, existem algumas limitações que podem ser apontadas a este estudo em particular, como o curto período de observação de apenas 7 dias e o facto de se tratar de um controlo negativo. Na

verdade, no que diz respeito ao período de tempo em que é realizado um estudo com intuito de avaliar a evolução da inflamação gengival este deve ser no mínimo de 2 semanas³⁷, o que apenas se verifica no estudo realizado por Jentsh e colaboradores (2003). Também em ambos os estudos supracitados (Jentsh, 2003, e Pistorius, 2005) pode ter ocorrido uma alteração dos hábitos de higiene oral por parte dos sujeitos em estudo devido ao efeito de *Hawthorne* e que podem em certa medida ter enviesado alguns dos resultados obtidos, bem como o facto de terem sido utilizados produtos contendo ácido hialurónico sob diferentes formas não permitindo um correcto e exacto cruzamento destes resultados.

Como referido anteriormente, a utilização deste glicosaminoglicano tem ascendido também no tratamento da periodontite. Esta trata-se de uma doença inflamatória a nível dos tecidos periodontais, que provoca uma resposta imune, resultando na destruição das estruturas de suporte do dente. O seu tratamento inclui a consciencialização do doente para a sua situação, e instrução de adequadas medidas de higiene, bem como tratamentos periodontais não-cirúrgicos e/ou cirúrgicos. Os efeitos benéficos do tratamento periodontal não-cirúrgico (raspagens e alisamento radicular) baseiam-se na redução da quantidade de bactérias existentes ao nível das bolsas periodontais e uma alteração para uma microflora menos patogénica.⁴ A aplicação de ácido hialurónico como coadjuvante deste tratamento previamente referido é o objectivo deste trabalho e, como tal, será desenvolvido mais à frente. Contudo, existem já alguns ensaios quanto à colocação de ácido hialurónico cirúrgica no tratamento de defeitos periodontais, como é o caso da série de casos clínicos realizada por Bogaerde (2009), que avaliou a sua aplicação, em forma de fibras (Hyaloss® *matrix*, Anika Therapeutics, Itália), no tratamento de 19 defeitos periodontais infra-ósseos. Pacientes com condições médicas instáveis, más condições de higiene oral ou fumadores foram excluídos de participar. A profundidade de sondagem, a recessão gengival, o nível clínico de inserção e o tipo de defeito ósseo foram os parâmetros avaliados. Realizaram-se controlos semanalmente durante as primeiras 6 semanas e depois de 3 em 3 meses durante um ano. Os autores verificaram que, um ano após o tratamento, houve uma redução da profundidade de sondagem, da recessão gengival e, ainda, do nível clínico de inserção. São esperados melhores resultados em defeitos de duas ou três paredes, enquanto em situações mais complexas são recomendadas outras abordagens, como a terapêutica combinada de ácido hialurónico com enxertos ósseos ou membranas para garantir um melhor suporte dos tecidos moles. Assim, esta série de casos descrita por Bogaerde

apresenta resultados promissores para o tratamento de defeitos infra-ósseos, embora seja necessário complementar estes resultados por um estudo histológico para confirmar a qualidade do tecido regenerado.¹⁸

Também Ballini e seus colaboradores (2009) utilizaram este produto (Hyaloss®) para testar as capacidades osteoindutoras do ácido hialurónico esterificado na correcção cirúrgica de defeitos infra-ósseos, realizando uma série de casos clínicos para avaliar o seu efeito como coadjuvante no tratamento destes defeitos com enxerto de osso autólogo sem a utilização de membranas. Os autores observaram um ganho do nível clínico de inserção de 2,6 mm dos locais tratados ao fim de 9 meses, valor confirmado através da avaliação radiográfica, sugerindo que esta associação de ácido hialurónico e osso autólogo é apropriada para o tratamento de defeitos periodontais infra-ósseos. A solução de ácido hialurónico esterificado facilita não só a aplicação de fragmentos ósseos como cria um ambiente rico em ácido hialurónico com todas as suas vantagens.⁸

Por último, outra referência da aplicação do ácido hialurónico em Periodontologia diz respeito à manutenção de locais peri-implantares através das suas propriedades reparadoras, estando isto relacionado com o facto deste glicosaminoglicano ser capaz de acelerar e modular a resposta inflamatória e de regeneração por parte do hospedeiro.^{26,27} Nobre e colaboradores (2009) conduziram um estudo clínico com o objectivo de comparar a aplicação de ácido hialurónico (0,8%) com a aplicação de clorhexidina (0,2%) em bolsas peri-implantares até 6 mm, concluindo que, embora o grupo em que foi aplicada clorhexidina tenha apresentado uma maior taxa de sucesso, o grupo em que foi aplicado o ácido hialurónico também evidenciou melhorias clínicas um mês depois, nomeadamente quanto à profundidade de sondagem que reduziu de 5,6 mm para 4,4 mm após uma única aplicação do ácido hialurónico. Estes autores afirmam também que este glicosaminoglicano apresenta melhores resultados em bolsas com profundidade inferior a 5 mm.²⁶ Um estudo semelhante desenvolvido pelo mesmo grupo, em 2007, pretendia já a comparação dos mesmos dois agentes na manutenção da saúde peri-implantar, observando que ambos se apresentam como alternativas viáveis.²⁷ Contudo, Galli e seus colaboradores (2008) demonstraram, num estudo clínico randomizado, não existir melhoria da cicatrização de incisões realizadas a nível da cavidade oral com a aplicação de ácido hialurónico.²⁸

3.6. Disponibilidade do Ácido Hialurónico

Uma das formulações comercialmente disponíveis (Hyaloss™ *matrix*, Anika Therapeutics, Itália) consiste um produto composto por ácido hialurónico esterificado e álcool benzoico, numa concentração de 20 a 60 mg/ml. É produzido na forma de fibras, que se convertem num gel quando hidratadas com sangue ou soro e que liberta ácido hialurónico durante aproximadamente 10 dias. Outra formulação existente consiste num gel (Gengigel®, Ricerfarma, Itália) contendo fracções de ácido hialurónico de elevado peso molecular em gel, numa concentração de 0,2% para aplicação tópica no tratamento da gengivite, e numa concentração de 0,8% para aplicação infragengival após tratamento periodontal não-cirúrgico.²⁷

4. OBJECTIVO

O objectivo desta revisão é avaliar a aplicabilidade e eficácia do ácido hialurónico como coadjuvante do tratamento periodontal não-cirúrgico e, ainda, exemplificar a sua técnica de utilização através da apresentação de um caso clínico.

5. MATERIAL E MÉTODOS

Foi feita uma revisão sistematizada de artigos relevantes nas bases de dados primárias Medline (PubMed) e Ebscohost e em bases de dados secundárias b-on, tendo sido seleccionados artigos publicados até 2011 em língua inglesa. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *hyaluronic acid*, *hyaluronan*, e combinações dessas com *dentistry*, *periodontology*, *periodontal non-surgical treatment*, *coadjuvant treatment*. Foram efectuadas igualmente buscas manuais na biblioteca da área de Medicina Dentária.

A revisão sistematizada foi efectuada de acordo com a metodologia PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome):

- Participante: Indivíduos portadores de bolsas periodontais.
- Intervenção: Aplicação local de ácido hialurónico como coadjuvante do tratamento periodontal não-cirúrgico.
- Comparação: Comparação com locais tratados apenas com tratamento periodontal mecânico (ultrassons e/ou raspagem e alisamento radicular), sem coadjuvantes.
- Resultados: Avaliação dos principais parâmetros clínicos: profundidade de sondagem (PD), o nível clínico de inserção (CAL) e o índice de hemorragia à sondagem (BOP).

Questão PICO: A aplicação local de ácido hialurónico após a raspagem e alisamento radicular é mais eficaz na melhoria dos parâmetros clínicos periodontais (PD, CAL e BOP) que o tratamento não cirúrgico simples, no tratamento de bolsas periodontais?

De acordo com os critérios de inclusão adoptados só foram considerados estudos clínicos realizados em humanos (séries de casos clínicos, estudos clínicos randomizados controlados, revisões sistemáticas); em doentes com periodontite, nos quais foi realizado tratamento periodontal não cirúrgico (raspagem e alisamento radicular). Foram excluídos artigos com propósito comercial; ensaios clínicos realizados em animais; estudos *in vitro*; estudos clínicos em que apenas foram incluídos indivíduos com gengivite.

6. RESULTADOS

Após a realização da pesquisa inicial com as combinações de palavras-chave anteriormente referidas, obteve-se um total de 42 artigos. Destes últimos, foi feita uma análise do título e do resumo, tendo sido excluídos todos aqueles que não estavam relacionados com o objectivo do trabalho, bem como os artigos repetidos e os artigos inacessíveis, num total de 6 artigos. Numa etapa posterior, realizou-se a leitura integral

dos 36 artigos e foram excluídos aqueles que não cumpriam os critérios de inclusão inicialmente definidos (32 artigos). Por fim, foi obtido um total de 4 artigos, tratando-se todos eles de estudos clínicos randomizados controlados (Xu et al. 2004, Amit et al. 2007, Violant et al. 2008 e Johannsen et al. 2009). (Tabelas II e III)

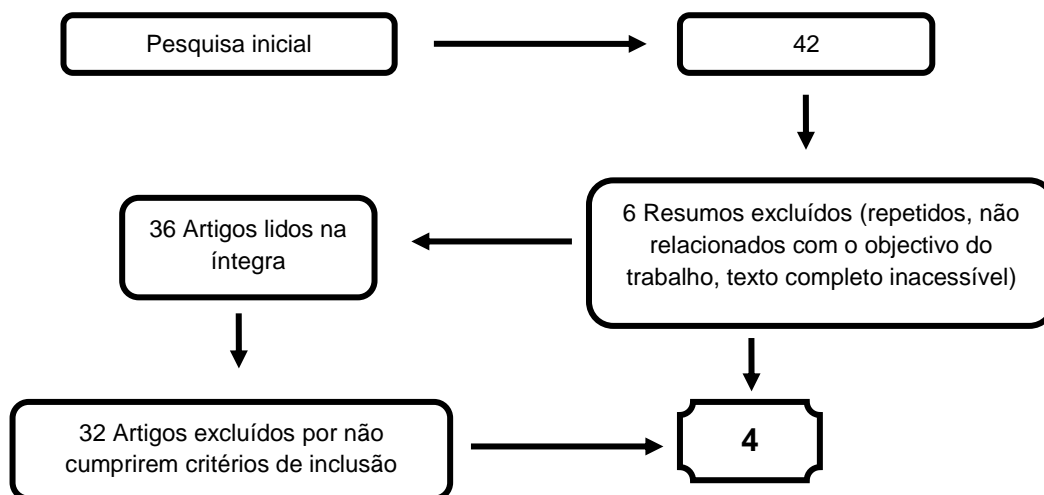


Figura 2 – Esquema representativo do método de pesquisa utilizado na selecção dos artigos.

6.1. Tabela II – Estudos clínicos randomizados controlados (modelo boca dividida) seleccionados.

Autor	Ano	Amostra	Intervenção	Tempo de Estudo	Variáveis Avaliadas	Resultados (média)
Yi Xu et al.	2004	20 indivíduos com periodontite crónica, com pelo menos 20 dentes naturais e dois locais em cada quadrante com uma PD > ou = 5 mm, sem doenças sistémicas, não grávidas, sem terem realizado antibioterapia nos passados 6 meses.	AH gel (0,2%) + RAR	12 semanas	PD, BOP, CAL, SFFR	Diminuição PD de 1 mm tanto no grupo AH como no grupo de controlo; diminuição BOP de 59% no grupo AH, 49% no grupo de teste; ganho CAL de 1 mm no grupo AH e de 0,9 mm no grupo de controlo.
Amit et al.	2007	52 indivíduos com doença periodontal grave, sem doenças ou a tomar medicação comprometedora do sistema imunitário e com suficientes dentes remanescentes para efectuar uma análise comparativa entre os locais de controlo e os locais a testar.	AH gel (0,8%) + RAR	3 meses	PD, BOP	Diminuição PD de 1,24 mm no grupo AH e de 0,72 mm no grupo de controlo; diminuição BOP 59,1% no grupo AH e 24,5% no grupo de controlo.

Violant et al.	2008	4 indivíduos com periodontite crónica generalizada, sem ter realizado antibioterapia nos passados 6 meses e sem qualquer doença sistémica.	AH gel (0,8 %) + RAR	3 meses	BOP, PD, CAL, PI	Diminuição PD de 1,07 mm no grupo AH e 0,55 mm no grupo de controlo; diminuição BOP 22% no grupo AH e 12% no grupo de controlo.
Johannsen et al.	2009	12 indivíduos com periodontite crónica, com pelo menos 20 dentes e no mínimo 5 locais com PD > ou = 5 mm, saudáveis, sem alergias, sem terem realizado antibioterapia nos passados 6 meses e sem tratamento periodontal prévio.	AH gel (0,2%) + RAR	12 semanas	BOP, PD, CAL	Diminuição PD de 1 mm no grupo AH e 0,8 mm no grupo de controlo; diminuição BOP 52,5% no grupo AH e 33% no grupo de controlo; ganho CAL 1 mm no grupo AH e 0,8 mm no grupo de controlo.

Legenda: PD – *probing depth*; CAL – *clinical attachment level*; SFFR – *sulcus fluid flow rate*; BOP – *bleeding on probing*; PI – *plaque index*; AH – ácido hialurónico; RAR – raspagem e alisamento radicular.

6.2. Tabela III – Estudos clínicos excluídos.

Autor	Ano	Tipo de Estudo	Objectivo	Intervenção	Tempo de Estudo	Variáveis Avaliadas	Critério de Exclusão
Jentsh et al.	2003	Clínico randomizado controlado <i>double-blind</i>	Avaliar o efeito do ácido hialurónico em forma de gel no tratamento de gengivite induzida por placa bacteriana.	AH gel	21 dias	PI, API, PBI	Presentes apenas indivíduos com gengivite; sem realização de RAR.
Pistorius et al.	2005	Clínico randomizado controlado	Avaliar a eficácia da aplicação tópica de spray de ácido hialurónico no tratamento da gengivite.	AH spray	7 dias	API, SBI, PBI, GCF	Presentes apenas indivíduos com gengivite; sem realização de RAR.
Rodrigues et al.	2010	Clínico randomizado controlado <i>single-blind</i>	Avaliar a eficácia de um elixir contendo hialuronato de sódio quando em comparação com um elixir contendo clorhexidina e outro à base de água, bem como o seu efeito em colónias isoladas de periodontopatogénios.	AH elixir CHX elixir Elixir à base de água	5 dias	PI, SBI	Presentes apenas indivíduos com gengivite; sem realização de RAR.
Bogaerde et al.	2009	Série de casos clínicos	Avaliar o tratamento de 19 defeitos periodontais infra-ósseos com ácido hialurónico esterificado em forma de fibras.	AH esterificado	1 ano	PD, GR, CAL	Aplicação cirúrgica do ácido hialurónico.

Legenda: PI – *plaque index*; API – *approximal plaque index*; PBI – *papilla bleeding index*; PD – *probing depth*; CAL – *clinical attachment level*; SBI – *sulcus bleeding index*; GCF – *gingival crevicular fluid*; GR – *gingival recession*; RAR – raspagem e alisamento radicular.

7. DISCUSSÃO

Tratando-se de um tema relativamente recente, a metodologia de pesquisa adoptada levou à identificação de estudos clínicos controlados e randomizados, sendo este o nível máximo de evidência científica.

Como referido anteriormente, o ácido hialurónico de elevado peso molecular reduz a proliferação celular em células epiteliais da gengiva, fibroblastos e linfócitos, diminui o processo inflamatório e pode melhorar as lesões periodontais de pacientes com periodontite crónica.³¹ Um estudo clínico randomizado controlado, utilizando um modelo de boca dividida, realizado por Yi Xu e colaboradores (2004) teve por objectivo analisar os potenciais benefícios da aplicação subgengival de ácido hialurónico como coadjuvante da raspagem e alisamento radicular. Estes autores preconizaram a aplicação de 1mL de gel de ácido hialurónico a 0,2% (Gengigel®, Ricerfarma, Itália) nos molares e pré-molares do 1º e 3º quadrante, tendo os dentes antagonistas do 2º e 4º quadrantes como grupos de controlo, nos quais apenas foi realizado a raspagem e o alisamento radicular, sem aplicação de um gel placebo. Foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: hemorragia à sondagem, profundidade de sondagem, recessão gengival e, ainda, a taxa do fluido sulcular. Em todos os pacientes foram realizadas raspagens e alisamentos radiculares prévios à aplicação do gel. Esta aplicação foi efectuada uma vez por semana num total de 7 aplicações. Os resultados obtidos não revelaram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à diminuição da profundidade de sondagem entre os grupos teste e grupos de controlo, tendo sido de 1 mm em ambos. Também no que concerne ao ganho de nível clínico de inserção, no grupo teste foi de 1 mm enquanto no grupo de controlo foi de 0,9 mm, o mesmo acontecendo com o nível do índice de hemorragia à sondagem em que apenas se verificou uma diferença de 10% entre os dois grupos. Os autores concluíram que não existia nenhuma vantagem na sua aplicação quando em comparação com a raspagem e alisamento radiculares isolada.³⁵ Contudo, neste estudo apenas foram efectuadas aplicações do gel de ácido hialurónico uma vez por semana durante sete semanas, em oposição às 3 ou 4 aplicações diárias recomendadas pelo fornecedor por um período de quatro a oito semanas.⁷

Amit e colaboradores (2007) efectuaram um estudo clínico randomizado controlado para determinar os benefícios clínicos de um gel à base de ácido

hialurónico como coadjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico. Foram aleatoriamente selecionados 52 pacientes, em que, sempre que possível foi feita a comparação entre quadrantes esquerdo e direito. Quando tal não era possível, foram comparados os quadrantes superior e inferior. Foi aplicado gel de ácido hialurónico a 0,8% nos locais aleatoriamente selecionados após a realização da raspagem e alisamento radicular e os resultados demonstraram melhorias significativas das variáveis clínicas de hemorragia à sondagem e profundidade de sondagem nos locais onde foi aplicado o ácido hialurónico em comparação com os locais de controlo, onde foi aplicado um gel placebo. Os parâmetros avaliados apresentaram uma diminuição da profundidade de sondagem do grupo teste de 1,24 mm em comparação com a diminuição de apenas 0,72 mm no grupo de controlo. No que diz respeito ao índice de hemorragia à sondagem verificou-se uma diminuição de 59,1% no grupo em que foi aplicado o gel de ácido hialurónico e 24,5% no grupo de controlo. Os autores concluíram que este estudo clínico demonstrou as capacidades reparadoras do ácido hialurónico exógeno, no qual uma única aplicação desta molécula após raspagem mecânica das bolsas periodontais, foi capaz de produzir uma redução da profundidade de sondagem e do índice de hemorragia. Assim, a utilização de ácido hialurónico como coadjuvante do tratamento periodontal mecânico pode apresentar vantagens ao nível da reparação de tecidos periodontais.³² Para que os resultados deste estudo apresentassem um elevado grau de fiabilidade, foi realizada a calibração dos clínicos responsáveis pela avaliação dos parâmetros, através da realização de um ensaio preliminar, em que cada clínico pode aplicar o protocolo em 5 pacientes, não incluídos no estudo posterior.²² Esta medida permitiria a diminuição de inter-variabilidades, diminuindo a margem de erro entre as diferentes leituras dos diferentes avaliadores. Contudo, uma vez que se trataram de examinadores diferentes, existe sempre algum grau de variabilidade quanto à precisão da técnica de medição dos parâmetros clínicos.

Violant e seus colaboradores (2008), utilizando a mesma concentração de gel de ácido hialurónico, levaram a cabo um estudo piloto longitudinal, adoptando um modelo boca dividida, para avaliar o seu efeito anti-inflamatório como coadjuvante no tratamento periodontal não-cirúrgico. Foram seguidos 4 pacientes com periodontite crónica generalizada durante um período de 3 meses. Os parâmetros avaliados foram o índice de hemorragia à sondagem, o índice de placa bacteriana, a profundidade de sondagem, o nível de inserção clínica e, ainda, o consumo tabágico. Depois da realização de raspagens e alisamentos radiculares tanto nos locais controlo como nos

locais a testar seleccionados aleatoriamente, foi aplicado intrasucularmente nestes últimos o gel de ácido hialurónico, após lavagem desses locais escolhidos com uma solução salina. Este procedimento foi repetido após 4, 8 e 12 semanas. Depois da análise dos resultados, os autores observaram uma diminuição da profundidade de sondagem de 1,07 mm e do índice hemorrágico de 22% nos locais onde foi aplicado o gel de ácido hialurónico, concluindo que este último pode ser considerado um eficaz coadjuvante do tratamento periodontal não-cirúrgico.³³ Contudo, o estudo realizado por estes autores apresenta uma amostra muito pequena, não sendo possível retirar conclusões com elevado grau de confiança.

De igual modo, Johannsen e colaboradores (2009) abordaram esta aplicação clínica do ácido hialurónico, tendo realizado um estudo clínico randomizado controlado. O protocolo consistiu na escolha aleatória de pares de pré-molares e caninos contralaterais de 12 indivíduos para receber o gel de ácido hialurónico (0,2%), aplicado subgengivalmente, no início e uma semana após a raspagem e alisamento radicular de todos os dentes, não sendo aplicado um gel placebo nos locais de controlo. Foram avaliados o índice de hemorragia à sondagem e a profundidade de sondagem, tendo-se verificado uma significativa redução destes parâmetros nos locais em que foi aplicado o ácido hialurónico, em comparação com os restantes, ao fim de 12 semanas. Em relação à profundidade de sondagem a redução foi de 1 mm e no que diz respeito ao índice de hemorragia à sondagem foi de 52,5%. Estes autores concluíram que a aplicação local de um gel contendo este glicosaminoglicano em simultâneo com o tratamento periodontal mecânico apresenta efeitos benéficos em pacientes com doença periodontal crónica.³⁴ A medição dos parâmetros clínicos deste estudo foi realizada por um único examinador e, de forma a minimizar o risco de *cross-over*, os locais de controlo foram tratados e avaliados previamente aos locais teste.

No que diz respeito ao grau de confiança dos resultados que apresentam os estudos supracitados, deve ser tomado em conta que foi adoptado um modelo de boca dividida. Este consiste na realização no mesmo paciente de diferentes metodologias de tratamento em diferentes locais da cavidade oral, actuando o mesmo indivíduo como o grupo de controlo e o grupo de teste. Nestes casos, existe uma maior precisão nos resultados, conseguida pela diminuição das variáveis, como por exemplo, os hábitos higiénicos pessoais, e menor número de etapas sujeitas a erro. Contudo, neste desenho de estudo, pode existir o aumento do fenómeno de *cross-over* entre os locais

teste e os locais de controlo, pelo que os locais de controlo devem ser tratados primeiramente, permitindo minimizar este risco.

Verifica-se que existem nestes estudos algumas variações na metodologia de aplicação do gel de ácido hialurónico e no controlo das variáveis clínicas avaliadas (se por um único examinador ou por vários), embora os critérios de selecção dos sujeitos participantes em cada estudo tenha sido semelhante. Também existem algumas diferenças na concentração de ácido hialurónico utilizado, que não permitem uma comparação uniforme dos resultados. Nomeadamente no estudo de Xu e colaboradores (2004) e de Johannsen e colaboradores (2009) foi utilizada uma concentração de 0,2%, não se tendo verificado uma diferença estatisticamente significativa na diminuição da profundidade de sondagem nos resultados do primeiro estudo, e uma diminuição de 1mm da profundidade de sondagem do grupo teste estatisticamente significativa em relação ao grupo de controlo no segundo. De igual modo, importa atender também aos discrepantes números da amostra: no estudo de Xu foram incluídos 20 indivíduos, em oposição aos 12 pacientes englobados no estudo de Johannsen. Violant e colaboradores (2004) e Amit e colaboradores (2007) aplicaram um gel de 0,8% de ácido hialurónico, tendo ambos verificado uma diferença estatisticamente significativa entre os valores de profundidade de sondagem do grupo teste em relação ao grupo de controlo. Todos os estudos previamente referidos apresentaram melhorias significativas quanto ao índice de hemorragia à sondagem.

É também importante referir qual a eficácia atribuída ao tratamento mecânico em casos de periodontite. Na revisão sistemática publicada em 2002 por Van der Weijden e colaboradores, estes autores verificaram que 8 de 18 estudos incluídos demonstram que a realização de raspagens e alisamentos radiculares produzem melhorias em bolsas periodontais. Dos estudos incluídos nessa revisão, foi calculada uma média do valor da diminuição de profundidade de sondagem em bolsas periodontais superiores ou iguais a 5 mm, sendo esse valor de 1,18 mm; o mesmo foi feito para o nível clínico de inserção, existindo um ganho de 0,64 mm.³⁶ Analisando os valores de diminuição da profundidade de sondagem apresentados nos grupos teste dos estudos em que foi utilizado o ácido hialurónico como coadjuvante da raspagem e alisamento radicular (1 mm; 1,07 mm; 1,24 mm) observam-se valores próximos, embora dois deles inferiores, aos apresentados para a eficácia da realização apenas de raspagem e alisamento radicular na revisão sistemática supracitada (1,18 mm). Contudo, quando comparados com os respectivos grupos de controlo, em 3 dos

estudos apresentados existe uma diferença estatisticamente significativa entre os valores da profundidade de sondagem. Os próprios grupos de controlo, em que apenas foi realizado o tratamento periodontal mecânico, exibem valores inferiores aos referidos pela revisão de Van der Weijden e colaboradores.

Tabela IV. Esquematização de resultados ao fim de 12 semanas/3 meses.

	Profundidade de Sondagem (PD) (média)	Índice de Hemorragia à Sondagem (BOP) (%)	Nível Clínico de Inserção (CAL) (média)
Yi Xu et al. (2004)			
Grupo AH	1mm	59%	1mm
Grupo Controlo (s/ placebo)	1mm	49%	0,9mm
Amit et al. (2007)			
Grupo AH	1,24mm	59,1%	
Grupo Controlo (c/ placebo)	0,72mm	24,5%	
Violant et al. (2008)			
Grupo AH	1,07mm	22%	
Grupo Controlo (s/ placebo)	0,55mm	12%	
Johannsen et al. (2009)			
Grupo AH	1mm	52,5%	1mm
Grupo Controlo (s/ placebo)	0,8mm	33%	0,8mm

8. CONCLUSÃO

O ácido hialurónico apresenta-se como uma substância muito promissora para aplicabilidade em diversas áreas da Medicina, estando a sua utilidade já bem definida em algumas delas. O recente interesse da Medicina Dentária neste glicosaminoglicano

conduziu já ao desenvolvimento de alguns estudos para testar a sua eficácia a nível da cavidade oral ou estruturas relacionadas. Na área da patologia oral, as propriedades do ácido hialurónico que assumem principal relevo são a capacidade de reparação de tecidos e o potencial anti-inflamatório, algo evidentes aquando da aplicação deste polissacarídeo no tratamento da gengivite ou periodontite. É inegável que o ácido hialurónico permite o controlo da inflamação gengival. No entanto, no que diz respeito à sua aplicação no tratamento da periodontite, como coadjuvante da raspagem e alisamento radicular, é ainda muito escassa a quantidade de estudos disponíveis. Além disso, estes estudos apresentam variantes na metodologia e concentração de ácido hialurónico, não permitindo uma correcta comparação de resultados em relação aos valores de profundidade de sondagem ou nível clínico de inserção, limitando a sua aplicabilidade. São, por isso, necessários mais estudos padronizados para estabelecer com elevado grau de confiança a eficácia da aplicação do ácido hialurónico como coadjuvante do tratamento periodontal não-cirúrgico, dado que os estudos incluídos neste trabalho, para além de serem em número reduzidos, devem ser analisados criticamente quanto às suas conclusões e ponderar a sua aplicabilidade prática.

9. AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Isabel Poiares Baptista, pela disponibilidade demonstrada, pela simpatia, por toda a ajuda prestada e pelos conhecimentos transmitidos na orientação deste trabalho.

Ao meu co-orientador, Dr. Tony Rolo, pelo interesse, disponibilidade e apoio demonstrados ao longo da realização deste trabalho.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra pela oportunidade concedida.

10. ANEXOS – Caso Clínico

Identificação: A. S. R. L. V. P.

Motivo da consulta: “Dente da frente a abanar”

Data de nascimento: 23/03/1981 (31 anos)

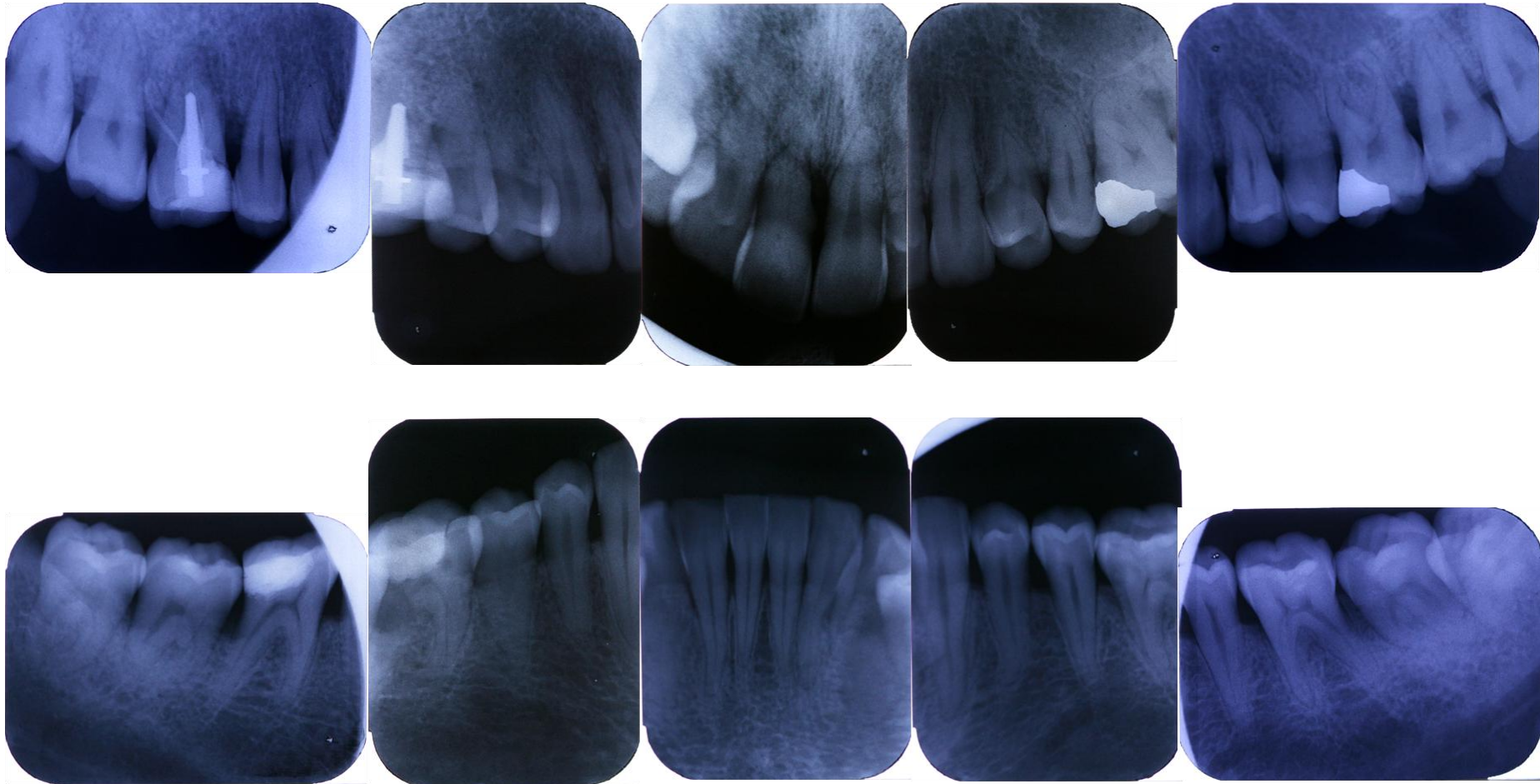
História Clínica Geral: Saudável

Hábitos tabágicos: Inexistentes

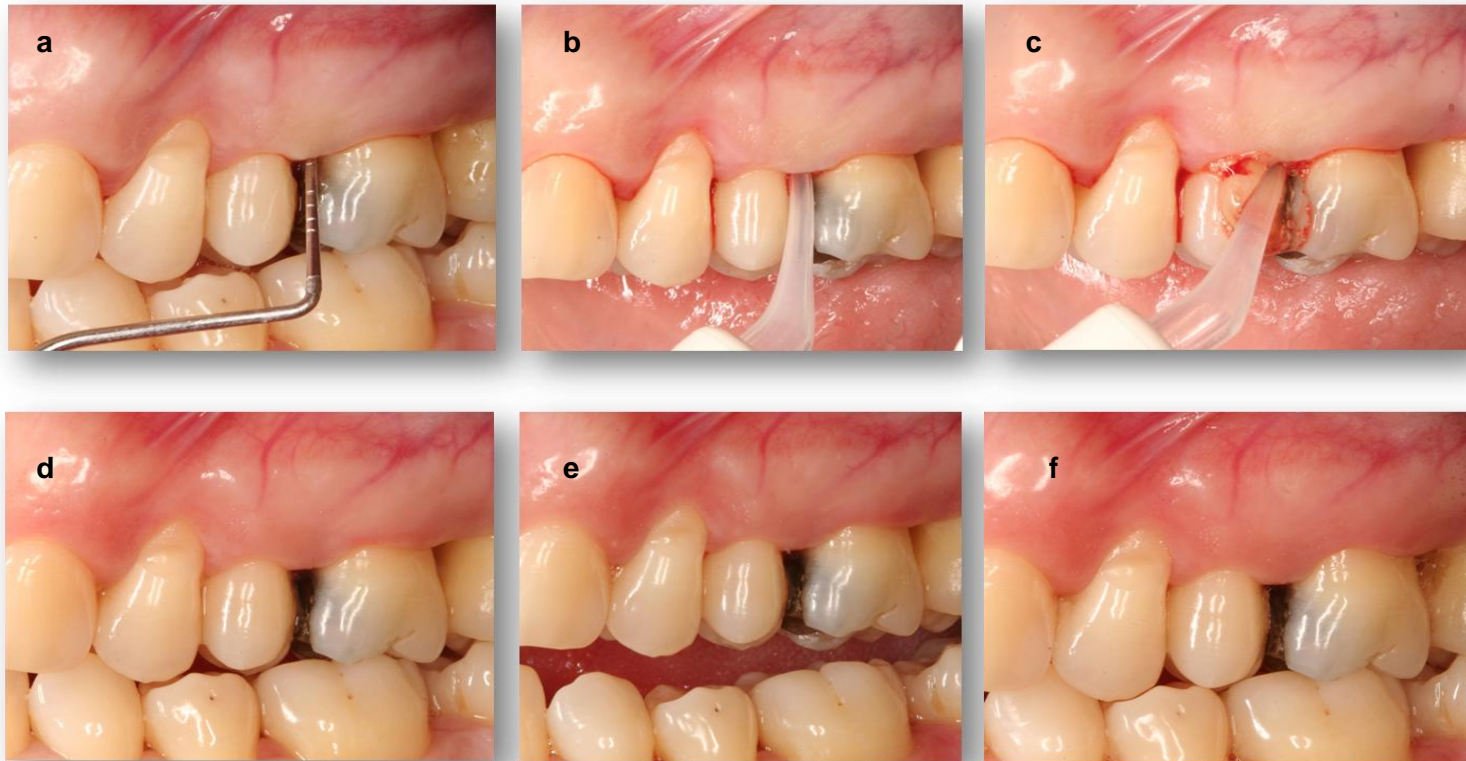
Hábitos higiénicos: Escovagem bi-diária



Status Radiográfico



Tratamento realizado na fase higiénica: Doente tratada segundo um modelo de boca dividida com raspagem e alisamento radicular (RAR) por quadrantes. Nas bolsas mais profundas do 2º e 3º quadrantes, procedeu-se à aplicação coadjuvante de um gel de ácido hialurónico a 0,8% (Gengigel®, Ricerfarma, Milão, Itália), sendo efectuada uma 2ª aplicação do gel de ácido hialurónico a 0,8% uma semana após a RAR.



Legenda: Figura a): Sondagem inicial do dente 26; Figuras b) e c): Aplicação do gel de ácido hialurónico após RAR; Figura d): Controlo aos 8 dias após 1ª aplicação do gel; Figura e): Controlo aos 8 dias após 2ª aplicação do gel; Figura f): Controlo na reavaliação às 8 semanas após a fase higiénica.



Legenda: Figura g): Aplicação do gel de ácido hialurónico após RAR nos dentes 11 e 21; Figura h): Controlo aos 8 dias após 1ª aplicação do gel; Figura i): Controlo aos 8 dias após 2ª aplicação do gel; Figura j): Controlo na reavaliação às 8 semanas após a fase higiénica.



Legenda: Aspectos da embalagem comercial do Gengigel®, do seu aplicador e da monodose destinada a aplicação infragengival (figuras k. l. m).



Legenda: Figuras n, o, p: Fotos intra-orais na reavaliação às 8 semanas após a fase higiénica.

Resultados

	PD Média Inicial	PD Média Final	Δ PD Média	CAL Média Inicial	CAL Média Final	Δ CAL Média	BOP Média Inicial	BOP Média Final	Δ BOP Média
1º e 4º Quadrantes	2.71 mm	2.32 mm	0.39 mm	2.88 mm	2.46 mm	0.42 mm	71.88 %	50 %	21.88 %
2º e 3º Quadrantes	3.38 mm	2.95 mm	0.43 mm	3.50 mm	3.15 mm	0.35 mm	71.88 %	41.66 %	30.22 %

Legenda: PD: Profundidade de sondagem; CAL: Perda de inserção clínica; BOP: Hemorragia após sondagem

Conclusões: Dentro dos limites deste caso clínico, observamos que a associação RAR + gel de ácido hialurônico a 0,8% permitiu uma redução ligeiramente superior da BOP em relação à RAR isolada. Contudo, na variação da PD e da CAL, a associação RAR + gel de ácido hialurônico a 0,8% não demonstrou benefícios claros relativamente à RAR isolada.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Volpi N, Schiller J, Stern R, Šoltés L. Role, Metabolism, Chemical Modifications and Applications of Hyaluronan. *Current Medicinal Chemistry* 2009; 16; 1718-1745.
2. Necas J, Bartosikova L, Brauner, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinarni Medicina* 2008; 53 (8):397-411.
3. Padmavathi K, Chaudhary H, Janardan J. Hyaluronan in the Treatment of Periodontal Disease - A New Paradigm. *JADA* 2011; 5 (1): 39-40.
4. Sukumar S, Dřízal I. Hyaluronic Acid and Periodontitis. *ACTA MEDICA (Hradec Králové)* 2007; 50 (4): 225-228.
5. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Göcke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 159-164.
6. Emam H, Beheiri G, Elsalanty M, Sharawy M. Microcomputed Tomographic and Histologic Analysis of Anorganic Bone Matrix Coupled with Cell-Binding Peptide Suspended in Sodium Hyaluronate Carrier after Sinus Augmentation: A clinical Study. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2011; 326 (3), 561-570.
7. Bansal J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal Regeneration. *Indian J Dent Res* 2010; 21(4): 575-578.
8. Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified Hyaluronic Acid and Autologous Bone in the Surgical Correction of the Infra-Bone Defects. *Int J Med Sci* 2009; 6, 65-71.
9. Boras VV, Canjuga I, Brailo V, Jura DV. The Effect of Topical Hyaluronic Acid in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Acta Stomatol Croat.* 2011; 45(2):141.
10. Bayaty F, Abdulla M, Hassan MI, Masud M. Wound healing potential by hyaluronate gel in streptozotocin-induced diabetic rats. *Scientific Research and Essays* 2010; 5 (18); 2756-2760.
11. Tamari M, Nishino Y, Yamamoto N, Ueda M. Acceleration of Wound Healing with Stem Cell- Derived Growth Factors. *Quintessence Int.* 2011; 1 (3) 181-187.
12. Petrella RJ, Decaria J, Petrella MJ. Long term efficacy and safety of combined low and high molecular weight hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology Reports* 2011; 3 (4): 16-21.

13. Park MS, Chang JY, Kang JH, Park KP, Kho HS. Rheological properties of hyaluronic acid and its effects on salivary enzymes and candida. *Oral Diseases* 2010; 16: 382–387.
14. Chen L, Ling P, Jin Y, Zhang T. Hyaluronic acid in combination with chondroitin sulfate and hyaluronic acid improved the degeneration of synovium and cartilage equally in rabbits with osteoarthritis. *Drug Discoveries and Therapeutics* 2011; 5(4):190-194.
15. Tanaka K, Goto T, Miyazaki T, Morita Y, Kobayashi, Takahashi T. Apatite-coated Hyaluronan for Bone Regeneration. *J Dent Res* 2011; 90 (7): 906-911.
16. Brazão M, Bezerra B, Casati M, Sallum E, Sallum A. Hyaluronan does not improve bone healing in critical size calvarial defects in rats – a radiographic evaluation. *Braz J Oral Sci* 2010; 9 (2): 124-127.
17. Carruthers J, Carruthers A, Tezel A, Kraemer J, Craik L. Volumizing with a 20-mg/mL Smooth, Highly Cohesive, Viscous Hyaluronic Acid Filler and Its Role in Facial Rejuvenation Therapy. *Dermatol Surg* 2010; 36: 1886-1892.
18. Bogaerde LV. Treatment of Infrabony Periodontal Defects with Esterified Hyaluronic Acid: Clinical Report of 19 Consecutive Lesions. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2009; 29 (3): 315-323.
19. Yeung RWK, Chow RLK, Samman N, Chiu K. Short-term therapeutic outcome of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 453-461.
20. Guarda-Nardini L, Stifano M, Brombin C, Salmaso L, Manfredini D. A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: e14-e22.
21. Bogović A, Nižetić J, Galić N, Želježić D, Micek V, Mladinić M. The Effects of Hyaluronic Acid, Calcium Hydroxide, and Dentin Adhesive on Rat Odontoblasts and Fibroblasts. *Arh Hig Rada Toksikol* 2011; 62:155-161.
22. Rodrigues SV, Acharya BA, Bhadbhade S, Thakur SL. Hyaluronan-Containing Mouthwash as an Adjunctive Plaque-Control Agent. *Oral Health Prev Dent* 2010; 8: 389–394.

23. Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 299–303.
24. Kapoor P, Sachdeva S, Sachdeva S. Topical Hyaluronic Acid in the Management of Oral Ulcers. *Indian Journal of Dermatology* 2011; 56 (3): 300-302.
25. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 461–465.
26. Nobre MA, Carvalho R, Maló P. Non surgical treatment of peri-implant pockets: An exploratory study comparing 0.2% chlorhexidine and 0.8% hyaluronic acid. *Can J Dent Hygiene* 2009; 43 (1): 25–30.
27. Nobre MA, Cintra N, Maló P. Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *Inter J Dent HYG* 2007; 5 (2):87-94.
28. Galli F, Zuffetti F, Capelli M, Fumagalli L, Parenti A, Testori T et al. Hyaluronic acid to improve healing of surgical incisions in the oral cavity: a pilot multicentre placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2008; 1 (3): 199-206.
29. Bayaty F, Taiyeb-ali T, Abdulla MA, Hashim F. Antibacterial effect of chlorine dioxide and hyaluronate on dental biofilm. *African Journal of Microbiology Research* 2010; 4 (14): 1525-1531.
30. Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int.* 2005; 36 (7-8): 531-538.
31. Mesa FL, Aneiros J, Cabrera A, Bravo M, Caballero T, Revelles F et al. Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histol Histopathol* 2002; 17: 747-753.
32. Amit K, Paresh P, Robert B, Peter G. A comparison in Postoperative Healing of Sites receiving non Surgical Debridement Augmented with and without a Single Application of Hyaluronan. *Preventive Dentistry* 2007; 2 (4):34-37.
33. Violant D, Mor C, Santos A. Evaluation of the effect of 0,8% hyaluronic acid gel as coadjuvant to non-surgical periodontal therapy. Pilot study. *DENTUM* 2008; 8 (4), 49-154.

34. Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, Johannsen G. Local Delivery of Hyaluronan as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80: 1493-1497.
35. Xu Y, Höfling K, Fimmers R, Frentzen M, Jervøe-Storm P-M. Clinical and Microbiological Effects of Topical Subgingival Application of Hyaluronic Acid Gel Adjunctive to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75: 1114-1118.
36. Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 55-71.
37. Chilton NW, Fleiss JL. Design and analysis of plaque and gingivitis clinical trials. *J Clin Periodontol* 1986; 13 (5): 400-410.

12. ÍNDICE

1. Resumo.....	3
2. Abstract.....	4
3. Introdução.....	5
3.1. Nota Histórica.....	5
3.2. Estrutura Química.....	6
3.3. Síntese e Degradação do Ácido Hialurónico.....	6
3.4. Propriedades do Ácido Hialurónico.....	7
3.5. Indicações e Aplicações do Ácido Hialurónico.....	8
3.6. Disponibilidade do Ácido Hialurónico.....	15
4. Objectivo.....	15
5. Material e Métodos.....	15
6. Resultados.....	16
6.1. Descrição dos artigos seleccionados.....	18
6.2. Descrição dos artigos excluídos.....	20
7. Discussão.....	21
8. Conclusão.....	25
9. Agradecimentos.....	26
10. Anexos.....	27
11. Bibliografia.....	34
12. Índice.....	38