

FACULDADE SETE LAGOAS

ANA LÚCIA DA SILVA

**APLICAÇÕES CLÍNICAS DO ÁCIDO HIALURÔNICO NO
ÂMBITO DA ODONTOLOGIA**

SANTO ANDRÉ

2017

ANA LÚCIA DA SILVA

**APLICAÇÕES CLÍNICAS DO ÁCIDO HIALURÔNICO NO
ÂMBITO DA ODONTOLOGIA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Especialização em Estética Orofacial.

Área de concentração: Estética

Orientador: Prof. Dr. Dirceu Vieira

SANTO ANDRÉ

2017

Faculdade Sete Lagoas

**APLICAÇÕES CLÍNICAS DO ÁCIDO HIALURÔNICO NO
ÂMBITO DA ODONTOLOGIA**

Ana Lúcia da Silva

Aprovada em ____/____/2017.

Pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores

Orientador. Prof. Dr. Dirceu Vieira

Professor Examinador Dr. Horácio D'Aguiar Silva Belo

Professor Examinador Dr. José Carlos Mendonça de Jesus

SILVA, Ana Lúcia da.

Aplicações Clínicas do Ácido Hialurônico no Âmbito da
Odontologia / Ana Lúcia da Silva.
39 p.

Orientação de Prof. Dr. Dirceu Vieira
Monografia de Especialização – Faculdade Sete Lagoas
– 2017.

FACSETE – Faculdade Sete Lagoas
1. Odontologia 2. Tratamento Estético 3. Ácido
Hialurônico 4. Eficácia e Segurança Terapêutica
1. Título. II. Dirceu Vieira

Dedico este trabalho monográfico ao meu esposo Osvaldo, pelo amor, incentivo e apoio incondicional na busca de conhecimento. Aos meus filhos amados Isabelly e Arthur pela compreensão em minha ausência, por serem crianças tão amáveis e por abrilhantar minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela oportunidade de ter chegado ao final de mais uma etapa da minha vida, em busca da evolução e mudança de comportamento.

Aos meus pais, Salvador e Adélia, pelos momentos de alegrias e dificuldades que enfrentamos juntos. Pelos exemplos de caráter e honestidade que me deslumbram até hoje. Por todos os anos, experiências, alegrias e realizações que o futuro nos reservam.

Aos amigos que compartilharam essa jornada acadêmica, tornando-os imensuravelmente gratificantes.

Aos pacientes que em busca de uma saúde melhor e bem-estar nos motivam a novos aprendizados por depositarem toda a sua confiança em nosso trabalho.

Ao Professor Dirceu Vieira que nos conduziu de forma ilibada, com muita dedicação e sem medir esforços, pelo magnífico caminho do saber.

Aos Professores José Carlos Mendonça de Jesus e Horácio D'Aguiar Silva Belo, pelo carinho, dedicação, disposição contribuindo para o aprendizado.

RESUMO

No âmbito da Odontologia, diferentes linhas de pesquisa vêm sendo conduzidas visando investigar as propriedades anti-inflamatórias, anti-edematogênicas e antibacterianas para o tratamento de gengivite e periodontite, além de outras na modulação da cicatrização de lesões e construção de papilas interdicionais. Em face de tais constatações, objetivou-se apresentar as evidências disponíveis na literatura nacional e internacional no que concernem às indicações do ácido hialurônico na prática clínica odontológica. Para tanto, considerou-se pertinente a realização de uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados LILACS, SCIELO, CINAHL e MEDLINE, adotando um recorte temporal do período de 2006 a 2016. As evidências disponíveis na literatura confirmam ser o ácido hialurônico uma substância promissora para aplicabilidade em diversas especialidades da Odontologia, haja vista a sua eficácia em nível da cavidade oral ou estruturas relacionadas devido as suas propriedades físicas e químicas. Especificamente no âmbito da patologia oral, as propriedades do ácido hialurônico se apresentam de grande importância em virtude da capacidade de reparação de tecidos e o potencial anti-inflamatório, principalmente no tratamento da gengivite ou periodontite. A aplicação deste glicosaminoglicano possibilita o controle da inflamação gengival. Além disso, o seu potencial viabiliza a aceleração da cicatrização dos tecidos, podendo, assim, ser usado como adjuvante à terapia mecânica. Também comprovou-se que o seu emprego nas bolsas periodontais resulta em efeitos benéficos na regeneração de tecidos e tratamento da doença periodontal. O ácido hialurônico vem sendo estudado como um fator significativo no desenvolvimento, crescimento e reparação dos tecidos. No âmbito da Odontologia Estética, o emprego do ácido hialurônico para a formação de papila na região interimplantes, bem como para aumento de volume tecidual na região de pânticos vem apresentando resultados promissores, de prognóstico favorável, não invasiva e segura que pode ser utilizada de modo criterioso pelo cirurgião-dentista visando favorecer a estética em casos em que a diminuição do volume tecidual compromete diretamente os resultados estéticos reabilitadores.

Palavras-chave: Odontologia; Tratamento Estético; Ácido Hialurônico; Eficácia e Segurança Terapêutica.

ABSTRACT

In the area of Dentistry, different lines of research have been conducted to investigate the anti-inflammatory, anti-edematogenic and antibacterial properties for the treatment of gingivitis and periodontitis, as well as others in the modulation of wound healing and construction of interdental papillae. In view of these findings, the objective was to present the available evidence in the national and international literature regarding the indications of hyaluronic acid in dental practice. Therefore, it was considered pertinent to carry out an integrative review of the literature in the LILACS, SCIELO, CINAHL and MEDLINE databases, adopting a temporal cut from the period 2006 to 2016. The evidence available in the literature confirms that hyaluronic acid is a substance Promising for applicability in several Dentistry specialties, due to their effectiveness at oral cavity level or related structures due to their physical and chemical properties. Specifically in the field of oral pathology, the properties of hyaluronic acid are of great importance because of tissue repair capacity and anti-inflammatory potential, especially in the treatment of gingivitis or periodontitis. The application of this glycosaminoglycan makes it possible to control gingival inflammation. In addition, its potential facilitates the acceleration of tissue healing, and can thus be used as an adjunct to mechanical therapy. It has also been shown that its use in periodontal pockets results in beneficial effects on tissue regeneration and treatment of periodontal disease. Hyaluronic acid has been studied as a significant factor in the development, growth and repair of tissues. In the field of Esthetic Dentistry, the use of hyaluronic acid for the formation of papilla in the interimplants region, as well as for tissue volume increase in the pontic region, has shown promising results, with a favorable, noninvasive and safe prognosis that can be used Criterion by the dental surgeon aiming to favor aesthetics in cases in which the reduction of the tissue volume directly compromises the aesthetic rehabilitation results.

Keywords: Dentistry; Aesthetic Treatment; Hyaluronic Acid; Efficacy and Therapeutic Safety.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática da estrutura do ácido hialurônico.....	13
Figura 2 – Representação da estrutura do hialuronato de sódio.....	14
Figura 3 – Situação inicial mostrando deficiência de papila; três meses após aplicação do ácido hialurônico observa-se melhora de 83%; e melhora da reconstrução da papila em 100% em acompanhamento após seis meses.....	30
Figura 4 – Situação inicial mostrando perda de papila interdentária na região entre os elementos 11 e 12; e perda de papila interdentária na região entre os elementos 21 e 22.....	31
Figura 5 – Aplicação do ácido hialurônico nas regiões de perdas de papila interdentais e resultado final.....	31
Figura 6 – Defeito mucogengival na região anterior da maxila evidenciado pela presença de um triângulo negro em consequência da migração apical da margem gengival; e fotografia final, após seis meses da primeira aplicação, evidenciando ganho vertical da papila entre os implantes (região 11 e 12) e entre o implante 11 e o dente 21.....	32
Figura 7 – Aspecto clínico inicial do paciente que apresentava-se com uma prótese fixa sobre implantes e um defeito mucogengival entre o incisivo lateral e o canino esquerdo na região superior; e fotografia final mostrando aumento tecidual na região interproximal após seis meses da última aplicação do gel de ácido hialurônico.....	33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. PROPOSIÇÃO	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1. Propriedades do Ácido Hialurônico	13
4. MATERIAL E MÉTODO	20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
6. CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

Desde os primórdios, a estética, sobretudo facial, tem preocupado o ser humano, havendo relatos de práticas cosméticas e cirúrgicas desde a Antiguidade, evidenciando assim a importância dos padrões ideais para a beleza, que recebem a influência de fatores sociais, políticos, econômicos e culturais, destacando-se o papel da mídia, que tem contribuído para as mudanças de paradigmas socioculturais (ORESTES-CARDOSO; PASSOS, 2015).

Na atualidade, a estética no âmbito da Odontologia representa uma das fontes de satisfação e realização, em razão de proporcionar ao paciente condições de concretizar o desejo de apresentar um sorriso perfeito, uma vez que o profissional que se dedica a essa especialidade tem-se mostrado cada vez mais capacitado para satisfazer os padrões estéticos estabelecidos na sociedade contemporânea (STEFANI *et al.*, 2015). Portanto, tem-se uma clientela mostrando grande interesse pela estética sendo, portanto, presença constante na clínica diária, revelando desse modo que o tratamento bucal não se relaciona somente aos fatores preventivos e estéticos-funcionais, mas também ao desenvolvimento psicoemocional do indivíduo em seu meio (SZYDLOSKI *et al.*, 2016).

A estética encontra-se intimamente relacionada ao sorriso, a relação harmônica entre dentes, gengiva, lábios e face como um todo. Portanto, a falta de harmonia entre esses componentes pode provocar implicações psicológicas ao indivíduo, que variam desde uma simples forma de disfarçar o problema até uma introversão total, anulando completamente a sua desenvoltura (FEITOSA *et al.*, 2010).

Assim sendo, o sorriso e a estética prejudicados podem ocasionar, por vezes, perda de autoconfiança e autoestima, levando a pessoa a se comportar de modo tímido, reservado e retraído. Por conta de tais evidências, esforços vêm sendo despendidos a procura de tratamento alternativos minimamente invasivos. Dentre as propostas apresentadas se destaca o uso do ácido hialurônico, devido a sua praticidade de aplicação e boa margem de segurança, além dos efeitos visíveis imediatamente após aplicação e longa duração (SUKUMAR; DŘÍZAL, 2007). Sua biocompatibilidade e técnica de aprendizado relativamente simples o tornaram escolha frequente na clínica odontológica (PADMAVATHI *et al.*, 2011).

O ácido hialurônico corresponde a um dos principais componentes da matriz do ligamento periodontal, por atuar na adesão, migração e proliferação celular. Adicionalmente, vem sendo apontado como marcador inflamatório do fluido crevicular gengival e como fator de crescimento, de desenvolvimento e de reparação tecidual. Por conseguinte, encontra-se indicado no tratamento de doenças inflamatórias crônicas (DAHIYA; KAMAL, 2013).

No âmbito da Odontologia a incorporação do ácido hialurônico ao arsenal terapêutico é recente, o que justifica a realização de investigações direcionadas a elucidarem a eficácia e segurança desta substância. As linhas de pesquisa existentes abordam as propriedades anti-inflamatórias, anti-edematogênicas e antibacterianas para o tratamento de gengivite e periodontite (BANSAL; KEDIGE; ANAND, 2010).

Convém ressaltar que se trabalha ainda a hipótese do seu papel na modulação da cicatrização de lesões, o que vem indicando a sua aplicação nos locais de lesões periodontais, tendo em vista um possível efeito benéfico na regeneração do tecido periodontal e tratamento de doenças periodontais; e também na construção de papilas interdicionais na área estética, que representa hoje uma das tarefas mais desafiadoras (SHARMA *et al.*, 2016; TANWAR; HUNGUND, 2016).

Em face de tais constatações, surgiu o interesse em recorrer à pesquisa científica no intuito de evidenciar as indicações clínicas do ácido hialurônico na prática clínica odontológica, assim como os resultados obtidos.

Intenciona-se, portanto, proporcionar esclarecimentos sobre o uso clínico e a eficácia do ácido hialurônico no âmbito da Odontologia, no intuito de familiarizar os profissionais com o que está sendo feito em campo e fornecer informações sobre o que já foi discutido sobre esta temática.

A escolha por esta linha de investigação se justifica, em razão de proporcionar a revisão de literatura esclarecimentos do que está sendo feito em campo e fornecer informações atualizadas acerca das evidências obtidas em ensaios clínicos e experimentais. Vale acrescentar que esta metodologia também permite, de uma maneira efetiva, resolver lacunas e controvérsias existentes na comunidade científica. Nesse sentido, com os resultados obtidos a tomada de decisão na prática clínica passa a ser embasada em bons níveis de evidências científicas, garantindo qualidade e consistência nas prescrições.

2. PROPOSIÇÃO

Apresentar as evidências disponíveis na literatura nacional e internacional no que concernem às indicações do ácido hialurônico na prática clínica odontológica.

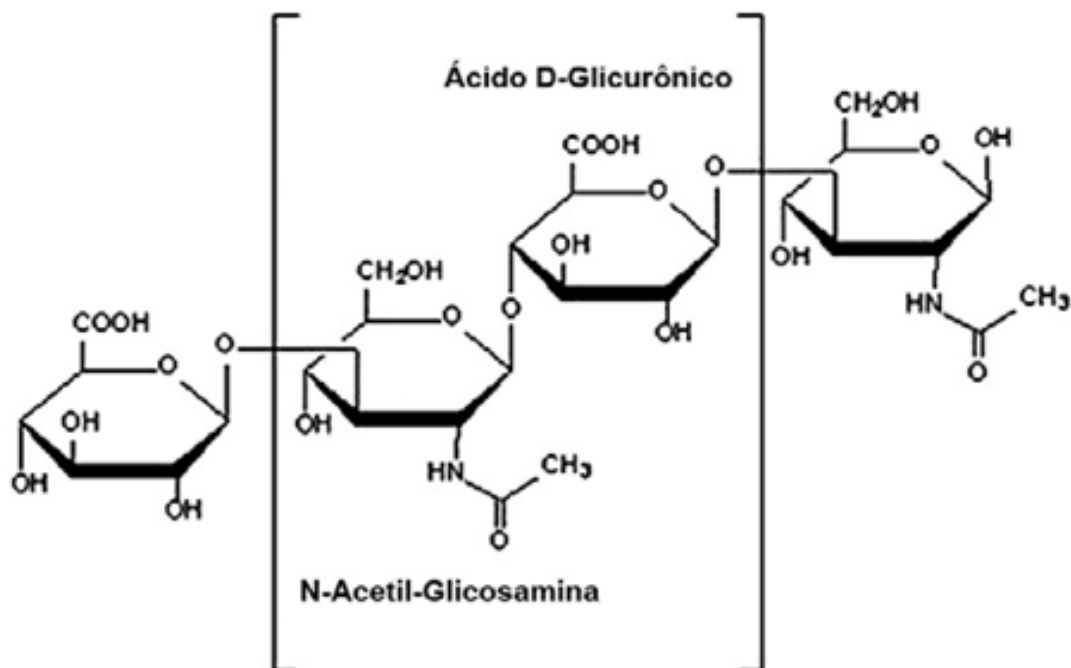
3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Propriedades do Ácido Hialurônico

Bioquimicamente, o ácido hialurônico, também denominado hialuronato, constitui um polímero carbohidratado linear uniforme e encontrado naturalmente na matriz extracelular (DOGRU *et al.*, 2013), pertencente à classe dos glicosaminoglicanos não sulfatados (GUILLAUMIE *et al.*, 2006). Este foi descrito pioneiramente no ano de 1934 por Karl Meyer e John Palmer, da Universidade de Colômbia, sendo originalmente isolado a partir do humor vítreo de olhos bovinos. No entanto, a primeira aplicação médica em humanos ocorreu somente na década de 50, em uma cirurgia oftalmológica, na qual foi empregado como substituto vítreo (PIERRE, 2006; PRICE *et al.*, 2006; KALIL; CARAMORI; BALKEY, 2011).

A composição desta substância abrange uma cadeia longa polissacarídea, de alta massa molecular, subdividida em unidades dissacarídeas polianiónicas de ácido D-glicurônico e N-acetil-glicosamina, unidas alternadamente por ligações glicosídicas β -1,3 e β -1,4 (Figura 1) (VIANA *et al.*, 2011).

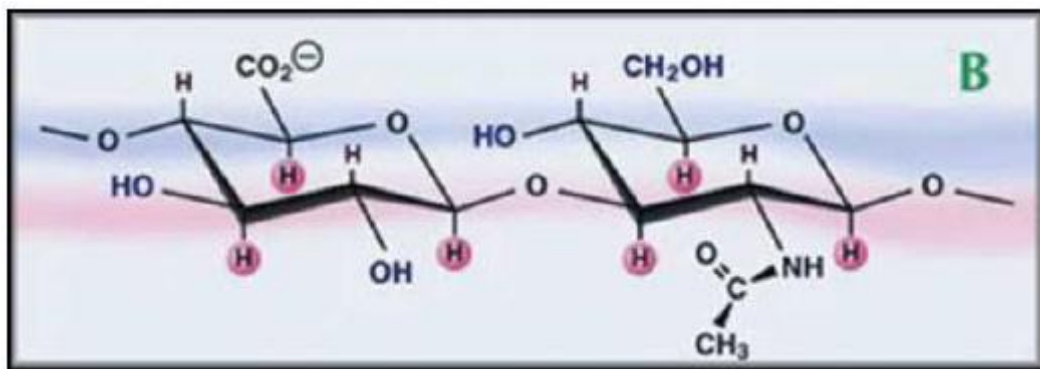
Figura 1 - Representação esquemática da estrutura do ácido hialurônico.



Fonte: OLIVEIRA, 2009, p. 43.

Normalmente, o grupo carboxílico (-COOH) do ácido D-glucorônico forma um sal sódico, representado pela forma mais comum do ácido hialurônico denominado hialuronato de sódio (Figura 2). Os monômeros dissacarídeos compõem a cadeia por meio de ligações β -1,4 glicosídicas. Cada dissacarídeo apresenta um peso molecular aproximado de 400 Da, permitindo que a cadeia polimérica possa alcançar os 10 Mda (PIERRE, 2006; KOGAN *et al.*, 2007; TEZEL; FREDRICKSON, 2008).

Figura 2 - Representação da estrutura do hialuronato de sódio.



Fonte: OLIVEIRA, 2009, p. 46.

A solução aquosa de ácido hialurônico tem consistência gelatinosa, alta viscoelasticidade e elevado grau de hidratação. Necessário se faz esclarecer que isto ocorre em virtude das características estruturais da molécula (OGRODOWSKI, 2006).

Convém ressaltar que entre os biopolímeros, o ácido hialurônico é o único que possui estrutura altamente conservada e idêntica em todas as espécies (GUILLAUMIE *et al.*, 2006). No organismo humano encontra-se totalmente disperso: no músculo (7,8% do total), esqueleto e estruturas de suporte (26,8%), trato gastrointestinal (0,8%) e na pele (55,9%), estando nesta distribuído pela derme e epiderme. Na epiderme sua distribuição se apresenta compartimentalizada com uma grande quantidade disposta na camada espinhosa média e uma pequena na camada basal, sendo totalmente ausente das camadas granulosa e na camada córnea. Na derme o ácido hialurônico correlaciona-se com as microfibrilas de colágeno, situando-se entre as fibras colágenas e elásticas (RIBEIRO, 2006; PARADA; MONTEIRO, 2010).

Vale ressaltar ainda que alcança concentrações mais elevadas no tecido cartilágneo, no humor vítreo, no líquido sinovial das articulações e no cordão umbilical de onde é normalmente extraído, possuindo como função a manutenção da homeostasia tecidual, relacionada às atividades de flexibilidade e manutenção da estrutura dos tecidos (MATARASSO *et al.*, 2006; SURI; SCHMIDT, 2009).

A produção exógena do ácido hialurônico ocorre a partir de três formas distintas: extração da substância de tecidos animais, sendo a crista de galo a principal fonte do tipo contendo alto peso molecular (aproximadamente 5×10^6 Da); pode ser biossintetizado obtido por meio da fermentação bacteriana de *Streptococcus* (peso molecular aproximado de $2,5 \times 10^6$ Da), constituindo uma substância mais pura que a de origem animal (BROWN; JONES, 2006); e o sintético que não contém matéria-prima animal ou solventes orgânicos, apresentando menor peso molecular. Na atualidade, a produção via processos fermentativos vem sendo extensivamente explorada (SALLES *et al.*, 2009).

A produção fermentativa por *estreptococos* gera rendimentos com maior concentração em menores custos. Entre as linhagens de bactérias, *S. zooepidemicus* corresponde ao mais utilizado. Todavia, as evidências disponíveis apontam que a obtenção do ácido puro a partir dessas fontes naturais apresenta algumas desvantagens, como: redução da massa molar, devido à degradação das suas cadeias nos procedimentos complexos requeridos para a purificação, e necessidade de purificação laboriosa, uma vez que esse produto encontra-se usualmente misturado com outros mucopolissacarídeos e proteínas (OGRODOWSKI, 2006).

Quantitativamente, estima-se que o valor total de ácido hialurônico no organismo seja de aproximadamente doze gramas, sendo na pele o local que se observa a maior concentração, cerca de sete gramas, representando o componente majoritário da matriz extracelular da derme; é sintetizado na membrana plasmática dos fibroblastos e outras células (sinoviais, endoteliais, musculares) e lançado imediatamente no espaço extracelular (PIERRE, 2006; OLCZYK *et al.*, 2008; VOLPI *et al.*, 2009; MONTEIRO, 2011).

Em face ao exposto, constata-se que na pele, o ácido hialurônico é normalmente encontrado nos espaços intercelulares da epiderme, exceto na camada granular superior e no estrato córneo. Na derme a proteína de ligação do

ácido hialurônico apresenta uma coloração difusa que é aumentada abaixo da membrana basal e ao redor dos apêndices da pele. A sua síntese ocorre na membrana plasmática, sendo influenciada por uma variedade de fatores, como, por exemplo, hormônios e mediadores inflamatórios. Certos receptores, como CD44, podem atuar como um receptor para ácido hialurônico em membranas celulares, podendo ser detectado por anticorpos monoclonais na maioria dos leucócitos, fibroblastos e células epiteliais. A sua expressão ocorre em vários tipos de células onde possui a função de adesão celular, incluindo linfócitos, células mieloides, fibroblastos, retina e células gliais do Sistema Nervoso Central. No tecido epitelial, os receptores estão preferencialmente presentes em células em proliferação quando comparados com tecidos que não estavam em proliferação celular (BARBOSA *et al.*, 2008).

Vale ressaltar que no estudo desenvolvido por Verdier-Sévrain e Bonté (2007), os resultados confirmaram a existência de ácido hialurônico na epiderme, o que se revela interessante na manutenção da estrutura normal do estrato córneo e na função de barreira epidérmica.

Fisiologicamente a síntese orgânica do ácido hialurônico é regulada por substâncias como: fator transformador de crescimento B (TGF- β), derivado de plaquetas – BB, fator de crescimento (PDGFBB), fator de crescimento de fibroblasto, e fator epidérmico (KIM *et al.*, 2006). São descritos três tipos de sinteases de ácido hialurônico (HAS), denominados sinteases de ácido hialurônico 1 (HAS1) e sinteases de ácido hialurônico (HAS2) que sintetizam ácido hialurônico com alto peso molecular; e sinteases de ácido hialurônico (HAS3) que produz ácido hialurônico de baixo peso molecular (NOBLE; LIANG; JIANG, 2011).

Nos mamíferos, foram identificadas três sintetases homólogas responsáveis pela segregação do ácido hialurônico, a saber: a HAS1, HAS2 e HAS3 (GENASETTI; VIGETTI; VIOLA, 2008; ITANO, 2008). As pesquisas conduzidas evidenciaram que o seu catabolismo ocorre de maneira extremamente rápida, e considerando a quantidade na pele, o seu tempo de semivida é inferior a vinte e quatro horas (PIERRE, 2006).

Em relação à sua degradação pelas enzimas hialuronidases, constatou-se a influência de fatores térmicos, enzimáticos e interações oxidativas (interferência de radicais livres) (GENASETTI; VIGETTI; VIOLA, 2008).

Apesar de apresentar uma estrutura simples, o ácido hialurônico possui funções de grande importância em numerosos fenômenos orgânicos. As suas atividades biológicas dependem do seu peso molecular e resultam da sua interação com determinadas proteínas de ligação (“hialaderinas”) e receptores de superfície, denotando assim excelentes características de sinalização celular (OLCZYK *et al.*, 2008).

Portanto, este polímero se encontra diretamente envolvido em processos como a embriogênese, inflamação, fenômeno metastático ou de progressão tumoral, renovação tecidual, angiogênese, como também no processo de cicatrização (PRICE *et al.*, 2006; ITANO, 2008; STERN; MAIBACH, 2008).

No processo inflamatório, observou-se que fragmentos oligossacarídicos derivados do ácido hialurônico desempenham um papel de grande magnitude na estimulação da secreção de citocinas e na proliferação de células endoteliais (PRICE *et al.*, 2006; OLCZYK *et al.*, 2008).

No que diz respeito à cicatrização, por ser um processo dinâmico e compreender diferentes fases inter-relacionadas que visam à reparação da integridade tecidual, foi constatado que este fenômeno reflete a existência de uma resposta orgânica complexa que resulta da interação entre diferentes tipos de células e os componentes da matriz extracelular. Neste contexto, o ácido hialurônico desempenha papel central em cada fase de cicatrização, haja vista estimular a migração, a diferenciação e a proliferação celulares e, por outro lado, regular a organização e o metabolismo da matriz extracelular (PRICE *et al.*, 2006; OLCZYK *et al.*, 2008).

Além destas descobertas, desde a década de 80 outras propriedades e funções do ácido hialurônico vêm sendo evidenciadas em estudos científicos, denotando ser este biopolímero um composto de elevado valor, conferindo-lhe numerosas aplicações nas áreas biomédica e tecnológica (GUILLAUMIE *et al.*, 2006; BRANDT; CAZZANIGA, 2008).

A “Food and Drug Administration” aprovou inúmeros produtos derivados do ácido hialurônico a serem empregados na área de Oftalmologia como substitutos do humor vítreo no olho; em Reumatologia, no tratamento da osteoartrite; na reparação tecidual de lesões cirúrgicas e outros tipos de lesões; e como matriz para a liberação de determinados fármacos. Convém ressaltar que este desempenha papel

fundamental na manutenção da integridade mecânica dos tecidos. Todavia, em virtude do seu comportamento polianiónico, não favorece a adesão celular e nem proteica (BROWN; JONES, 2006; LYAO *et al.*, 2006; SURI; SCHMIDT, 2009).

As inúmeras possibilidades de aplicação do ácido hialurônico decorrem das suas excelentes características higroscópicas, ao seu ótimo comportamento reológico e às suas propriedades visco-elásticas (LYAO *et al.*, 2006; SURI; SCHMIDT, 2009; FERNANDES, 2011). Por essa razão, a quantidade de produtos cosméticos que o contém na sua formulação vem aumentando de maneira crescente na última década. Outra vantagem desta substância a ser ressaltada diz respeito ao fato de ser extremamente bem tolerada, o que significa um risco muito reduzido ou quase inexistente de efeitos adversos. A sua molécula não é imunogênica, o que significa que esta biocompatibilidade se encontra relacionada com a estrutura molecular apresentar-se semelhante entre espécies distintas, do que resultam também as suas características biodegradáveis (PRICE *et al.*, 2006; TEZEL; FREDRICKSON, 2008; HSU *et al.*, 2009).

O ácido hialurônico sintético pode ser de origem animal (geralmente da crista-de-galo) ou de origem não animal (fermentação bacteriana - *Streptococcus equi* ou *S. zooepidermus*). Também pode ser monofásico ou bifásico e isso está relacionado com o processo de fabricação do produto. Em termos de evolução, o produto monofásico corresponde a uma evolução do produto bifásico, apresentando-se mais homogêneo e biocompatível (ou seja, acomoda-se melhor entre as células e entre o ácido hialurônico já existente no nosso organismo) e isso é um dos fatores importantes que faz com que o produto se acomode melhor no local implantado, dando um aspecto mais natural e propiciando maior duração do efeito (PARADA; MONTEIRO, 2010).

No âmbito da Dermatologia Cosmética o uso de ácido hialurônico é amplo, sendo incorporado em produtos de aplicação tópica, essencialmente como agente hidratante e antienvelhecimento (GUILLAUMIE *et al.*, 2006; PIERRE, 2006; RIBEIRO, 2006; FERNANDES, 2011). Tais indicações se justificam devido o fato do envelhecimento extrínseco, que resulta da influência da exposição a fatores externo-ambientais, estar associado a inúmeras alterações, entre elas a expressão do ácido hialurônico e as suas enzimas de metabolização. No processo de envelhecimento observa-se um aumento acentuado na expressão de ácido hialurônico de baixo peso

molecular, o que está relacionado com a diminuição significativa das enzimas de síntese (particularmente HAS1) e um aumento da expressão das hialuronidases (HYAL1-3). Por outro lado, pode verificar-se também que a expressão de receptores celulares para o ácido hialurônico (CD44 e RHAMM) se encontra diminuída numa pele foto exposta, quando comparada com a pele foto protegida (TZELLOS *et al.*, 2009).

Desse modo, com o avançar da idade, as células da pele diminuem a capacidade de produzir o ácido hialurônico e, com isso, a sua quantidade é menor no idoso comparada à quantidade no jovem. Assim, a capacidade da pele para restaurar o volume inicial antes da compressão fica reduzida. Além disso, a redução do volume de ácido hialurônico desempenha um papel importante no desenvolvimento de rugas (MONTEIRO, 2011).

4. MATERIAL E MÉTODO

Os métodos e técnicas de pesquisa representam um instrumental imprescindível para que seja possível alcançar os objetivos enunciados em uma investigação. Nesse sentido, o presente estudo, quanto aos fins, se classifica como descritivo por permitir estabelecer correlações entre variáveis e definir sua natureza (GIL, 2010).

Em relação aos meios, adotou-se a pesquisa bibliográfica, por ser conduzida a partir dos trabalhos conduzidos por outros pesquisadores e já publicados (SEVERINO, 2007). Na sua realização optou-se como método a análise integrativa da literatura, uma vez que permite reunir as evidências científicas disponíveis, aprofundando o conhecimento dos profissionais da área da saúde sobre um tema específico, dando suporte para a tomada de decisões na prática assistencial e, portanto, melhorando a assistência médica prestada ao paciente (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A revisão integrativa da literatura viabiliza a análise aprofundada e sistemática de estudos publicados em um período específico, possibilitando assim alcançar a conclusão do tema investigado. Para tanto, é necessário percorrer cinco etapas: 1) elaboração da pergunta norteadora; 2) busca ou amostragem na literatura; 3) coleta de dados; 4) análise crítica dos estudos incluídos; 5) discussão dos resultados e apresentação da síntese da revisão integrativa. A revisão deve ser clara, objetiva e completa para que o leitor avalie criticamente os resultados, que devem conter informações pertinentes e detalhadas com base em metodologias contextualizadas, sem omissão de qualquer evidência relacionada (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Nesse sentido, para guiar a revisão integrativa da literatura formulou-se a seguinte questão norteadora: Como vem sendo aplicado o ácido hialurônico na Odontologia?

A partir da questão norteadora, buscas informatizadas foram realizadas nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde); SCIELO (Scientific Electronic Library Online); CINAHL (Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature) e MEDLINE (National Library of Medicine,

Estados Unidos), utilizando os seguintes descritores (DeCS): Odontologia, tratamento e ácido hialurônico.

Como critérios de inclusão dos estudos no levantamento bibliográfico foram respeitados os seguintes: textos redigidos nos idiomas português, inglês e espanhol; e um recorte temporal, delimitando o período das publicações entre os anos de 2006 a 2016.

Foram adotados como critérios de exclusão dos estudos os seguintes: publicações não indexadas na íntegra e repetidas em mais de uma base de dados; demais tipos de publicação que não artigos originais (editoriais, comentários, reflexão, resumo de Anais e Congressos); e aqueles que não tratassem do tema em questão.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a realização da pesquisa inicial com as combinações dos descritores anteriormente referidos, obteve-se um total de 34 estudos. Destes últimos, realizou-se uma análise do título e do resumo, tendo sido excluídos todos aqueles que não estavam relacionados com o objetivo do trabalho, bem como os repetidos e os inacessíveis, em um total de 19 publicações. Na sequência, efetuou-se a leitura integral sendo excluídos aqueles que não cumpriam aos critérios de inclusão inicialmente definidos. Por fim, foi obtido um total de 15 estudos para a composição da amostra, cujas variáveis encontram-se apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Produção científica sobre o uso do ácido hialurônico da Odontologia, do período de 2006 a 2016.

Autoria	Ano	Objetivo	Resultados
PISTORIUS <i>et al.</i>	2006	Avaliar a eficácia da aplicação tópica de ácido hialurônico no tratamento da gengivite.	O potencial anti-inflamatório e reparador da aplicação tópica de ácido hialurônico promovem uma melhoria nos parâmetros clínicos inflamatórios da gengivite
BECKER <i>et al.</i>	2010	Avaliar método para reduzir ou eliminar pequenas deficiências de papilas adjacentes aos dentes ou implantes dentários na zona estética, utilizando gel contendo ácido hialurônico.	É possível melhorar o espaço interdental com gel injetável de ácido hialurônico
CANTORE <i>et al.</i>	2011	Avaliar a eficácia do ácido hialurônico como coadjuvante de um enxerto ósseo autógeno para o tratamento de defeitos intraósseos	As fibras de ácido hialurônico esterificadas permitem a recriação de um Microambiente ideal para a regeneração de tecidos e, assim, promove processos de reparação e cicatrização mais rápido

LIMA; PINTO; MENDES	2012	Avaliar a eficácia da aplicação de gel de ácido hialurônico para o preenchimento da papila interdentária	A aplicação de ácido hialurônico se apresenta como uma alternativa válida no preenchimento da papila interdentária.
BRIGUGLIO <i>et al.</i>	2013	Examinar a eficácia do uso de ácido hialurônico para o tratamento de defeitos periodontais	Aumento de níveis de inserção clínica (>2 mm) e redução de profundidade de sondagem (>2 mm).
EICK <i>et al.</i>	2013	Investigar o efeito da aplicação de géis contendo ácido hialurônico na cicatrização precoce das lesões após raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite crônica	A aplicação adjuvante de ácido hialurônico apresenta efeitos positivos na redução da profundidade de sondagem com o potencial de prevenir a recolonização por periodontopatógenos.
FAWZY EL-SAYED <i>et al.</i>	2013	Avaliar a eficácia da aplicação de um gel adjunto à cirurgia periodontal	Observou-se uma significativa melhora dos níveis de inserção clínica (NIC) e da redução da recessão gengival (RG)
MANSOURI <i>et al.</i>	2013	Avaliar a aplicação clínica do gel de ácido hialurônico na reconstrução de papila interdental na zona estética	A aplicação de gel de ácido hialurônico para reconstrução de papila interdental foi eficiente em um período de seis meses
DE SANTANA; DE SANTANA	2015	Avaliar se o fator de crescimento de fibroblastos tipo 2 recombinante humano (rhFGF-2) associado ao ácido hialurônico como carreador, aplicado em defeitos periodontais intraósseos, aumenta os parâmetros de regeneração da inserção	Observou-se melhora significativa nos parâmetros clínicos periodontais de cicatrização de feridas um ano após o tratamento, sendo constatadas maiores reduções de profundidade de sondagem, e aumento nos níveis de inserção clínica

AWARTANI; TATAKIS	2016	Avaliar os desfechos clínicos em dez pacientes após a reconstrução de papila interdental na região anterior com gel de ácido hialurônico	O uso de gel de ácido hialurônico para tratamento da perda de papila interdental resulta em melhora significativa
BERTL <i>et al.</i>	2016	Avaliar o efeito da aplicação do ácido hialurônico como terapia única ou como adjunto à terapia periodontal cirúrgica e não-cirúrgica.	A aplicação do material como adjunto ao tratamento periodontal tem efeito benéfico e moderado, na maioria parte dos casos, sobre os parâmetros periodontais
DALL'MAGRO <i>et al.</i>	2016	Avaliar a eficiência do ácido hialurônico como material indutivo à formação de papila gengival, visando ao preenchimento das ameias interdentais por novo tecido gengival.	O ácido hialurônico demonstrou eficácia e biocompatibilidade com os tecidos, apresentando resultados satisfatórios quanto à sua aplicação na perda de papila interdentária
HENNIG; MUSTAFA; MUSSKOPF	2016	Realizar uma revisão sistemática sobre as alternativas de tratamento da ausência da papila interdental	Os resultados terapêuticos obtidos com o uso do ácido hialurônico foram positivos.
KIM <i>et al.</i>	2016	Avaliar o efeito do ácido hialurônico na cicatrização de alvéolos dentais infectados	Melhora a formação óssea e acelera a cicatrização de lesões infectadas
QUEIROZ <i>et al.</i>	2016	Avaliar a eficácia clínica de um novo método para eliminar ou reduzir pequenos defeitos de papila, utilizando-se o gel de ácido hialurônico	Pequenos defeitos de papila interdentária entre pânticos e entre implantes podem ser solucionados por meio da aplicação clínica do gel de ácido hialurônico, proporcionando resultados satisfatórios em relação ao ganho tecidual com baixa morbidade

Os achados na literatura ratificam que na Odontologia há um grande interesse sobre o ácido hialurônico, devido às suas características bioquímicas e biofísicas, sendo o mesmo amplamente utilizado em outras especialidades médicas como Oftalmologia, Dermatologia (rejuvenescimento facial) e Ortopedia, por se tratar de um material não tóxico e biocompatível, podendo ser de origem animal ou semissintético. Este último resulta da fermentação bacteriana sendo, portanto, o mais utilizado com fins terapêuticos, haja vista ser produzido em larga escala e provocar, em menor escala, reações alérgicas por parte do receptor devido à não incorporação de proteínas animais (SUKUMAR; DŘÍZAL, 20077; PADMAVATHI et al., 2011; DAHIYA; KAMAL, 2013).

A revisão da produção científica acerca do uso do ácido hialurônico especificamente na Odontologia neste momento, evidenciou contemplar desde o tratamento de patologias em nível da articulação temporomandibular, 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 (BANSAL; KEDIGE; ANAND, 2010; SHARMA et al., 2016; TANWAR; HUNGUND, 2016).

Dentre as indicações, constatou-se que a principal aplicação clínica do ácido hialurônico no âmbito da Odontologia vem sendo observada no tratamento de doenças periodontais, tendo em vista que diversos estudos investigam a eficácia e segurança terapêutica na abordagem de pacientes com tais agravos.

Estudo clínico randomizado controlado com o objetivo de avaliar a eficácia da aplicação tópica de ácido hialurônico no tratamento da gengivite, em uma amostra composta por 60 pacientes, aleatoriamente distribuídos por dois grupos: grupo controle e grupo experimental. O material utilizado foi 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 primeiro e quarto quadrantes, seguidas das faces vestibulares do segundo e terceiro quadrantes e, posteriormente, nas faces palatinas e linguais, tendo-se realizado um controle inicial, outro três a quatro dias depois e um controle final ao término do sétimo dia. O grupo controle não usou uma solução placebo pela impossibilidade da sua produção. 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. Por conta de tais achados, 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 hialurônico conduzem a uma melhoria nos parâmetros clínicos inflamatórios da gengivite. Todavia, existem algumas limitações que podem ser apontadas a este estudo em particular, como o curto período de observação de apenas sete dias e o fato de se tratar de um controle negativo (PISTORIUS *et al.*, 2006)

Os resultados obtidos em um ensaio clínico randomizado, conduzido para determinar os efeitos de um gel à base de ácido hialurônico nas variáveis clínicas, composição microbiana subgengival e resposta imune local no tratamento de lesões após a raspagem e alisamento radicular em 34 pacientes com periodontite crônica, demonstraram que, no grupo onde foi aplicado dois tipos de gel de ácido hialurônico de pesos moleculares diferentes, ocorreu redução significativamente maior na profundidade de sondagem média e no número de bolsas com profundidade de sondagem igual ou maior que 5mm passados três e seis meses, do que nos sítios tratados somente por meio de raspagem. Os autores concluíram que a aplicação adjuvante do gel apresentou efeitos positivos sobre a redução da profundidade de sondagem e sobre a redução da recolonização por periodontopatógenos. As contagens de *Treponema denticola* se apresentaram reduzidas em ambos os grupos, já *Campylobacter rectus* foram significativamente reduzidas no grupo teste e *Prevotella intermedia* e *Porphyromonas gingivalis* se elevaram apenas no grupo controle, ratificando assim os efeitos bacteriostáticos do ácido hialurônico, bem como na reparação de lesões periodontais (EICK *et al.*, 2013)

Ainda no contexto da Periodontia, um estudo randomizado controlado, compreendendo na amostra 14 pacientes com periodontite crônica, avaliou o efeito da aplicação local de 0,8% de gel de ácido hialurônico em conjunto com a cirurgia periodontal. Após terapia periodontal não-cirúrgica inicial e reavaliação, os defeitos foram aleatoriamente designados para serem tratados com cirurgia de retalho de Widman modificado em conjunto com aplicação de 0,8% de gel (teste) ou placebo

(controle). Os resultados obtidos mostraram que os locais que receberam ácido hialurônico apresentaram melhora estatisticamente significativa nos valores de nível de inserção clínica e recessão gengival em três e seis meses em comparação com os sítios no grupo controle. Contudo, achados não significativos foram observados em relação à profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e índices de placa. Os autores sugerem que ácido hialurônico facilita a divisão celular, promovida célula-célula e célula-substrato de adesão, bem como a migração celular, proliferação e ativação, atuando como um depósito e veículo para fatores de crescimento (FAWZY EL-SAYED *et al.*, 2013).

Em um ensaio clínico randomizado avaliou-se o efeito do ácido hialurônico em defeitos ósseos periodontais comparado à raspagem de campo aberto. Em uma amostra composta por 40 pacientes os autores constataram que o emprego do biomaterial oferece efeito benéfico adicional em termos de ganho de níveis de inserção clínica (>2 mm) e redução de profundidade de sondagem (>2 mm). (BRIGUGLIO *et al.*, 2013)

Kim *et al.* (2016) conduziram um estudo experimental com animal, compreendendo na amostra seis cães beagle, avaliou o efeito do ácido hialurônico em alvéolos dentais infectados, evidenciando os resultados as propriedades bacteriostática, osteoindutiva e anti-inflamatória do ácido hialurônico, que possuem o potencial de melhorar a formação óssea e acelerar a cicatrização de alvéolos infectados.

Bertl *et al.* (2016) realizaram uma ampla revisão sistemática da literatura visando avaliar o efeito da aplicação do ácido hialurônico no tratamento de animais ou humanos com doenças periodontais, como terapia única ou como adjunto à terapia periodontal cirúrgica e não-cirúrgica. Os autores constataram que a maior parte dos estudos analisados descreveram efeito benéfico, todavia, moderado, a favor do ácido hialurônico como adjuvante das terapias periodontais não cirúrgicas e/ou cirúrgicas no que se refere a sangramento à sondagem e profundidade de sondagem em comparação aos grupos controles. É ressaltada a existência de uma grande heterogeneidade nas investigações, em relação às diferentes concentrações e modos de aplicação. Tais divergências impedem que o ácido hialurônico tenha recomendação como coadjuvante ao tratamento periodontal cirúrgico e não-cirúrgico. No que diz respeito ao ganho do nível de inserção clínica na abordagem

terapêutica de defeitos intraósseos, ainda não está totalmente claro o efeito do ácido quando comparado a terapia cirúrgica isoladamente.

Estudo desenvolvido por De Santana e De Santana (2015) objetivou avaliar se o fator de crescimento de fibroblastos tipo 2 recombinante humano (rhFGF-2) associado ao ácido hialurônico como carreador, aplicado em defeitos periodontais intraósseos, aumentaria os parâmetros clínicos de regeneração da inserção periodontal. A amostra foi composta por trinta pacientes adultos, sendo observado dois defeitos intraósseos em cada paciente. Os participantes foram alocados aleatoriamente para cada um dos métodos de tratamento empregados. O grupo controle (n = 30) foi tratado por debridamento aberto, com preservação das bordas da papila, enquanto que o grupo teste (n = 30) também recebeu uma aplicação tópica de rhFGF-2/HA no defeito intraósseo. Os parâmetros avaliados, no início e após um ano foram: profundidade de sondagem, recessão gengival, nível de inserção periodontal e sondagem do nível ósseo. Os autores concluíram que a aplicação de rhFGF-2/AH melhorou significativamente os parâmetros clínicos periodontais de cicatrização de feridas um ano após o tratamento, apresentando-se maiores reduções de profundidade de sondagem, e aumento nos níveis de inserção clínica.

Cantore et al. (2011) investigaram a eficácia do ácido hialurônico como coadjuvante de um enxerto ósseo autógeno obtido a partir da região intraoral para o tratamento de defeitos intraósseos sem a utilização de membrana. Para tanto, os autores conduziram um experimento clínico controlado compreendendo dez pacientes com defeito periodontal (5 homens e 5 mulheres, com idade média de 42 anos) e com defeitos intraósseos com profundidade média de 8,3 mm. Cada enxerto foi caracterizado por 0,5 cc de osso autógeno e dois feixes de fibras de ácido hialurônico. Passados 24 meses após a cirurgia, reavaliações clínicas e radiográficas mostraram preenchimento satisfatório do defeito. Os resultados demonstraram que as fibras de ácido hialurônico esterificadas permitiram a recriação de um microambiente ideal para a regeneração dos tecidos, melhorando o processo de cicatrização e reparo. Tais achados evidenciaram o potencial mecanismo para a regeneração tecidual podendo explicar em parte o potencial benefício do gel de AH. Estas propriedades fazem com que o ácido hialurônico seja eficiente na terapia regenerativa periodontal como coadjuvante. De modo contrário ao uso de solução salina ou do próprio sangue do paciente, a matriz de ácido hialurônico forma um gel

quase que instantaneamente, e assim viabiliza a sua aplicação junto aos defeitos. A matriz de ácido hialurônico se apresenta altamente versátil porque forma, em temperatura ambiente, um gel biocompatível e biodegradável que pode ser facilmente adaptado e/ou ajustado ao defeito periodontal. O manuseio dos tecidos moles torna-se mais fácil e obtém-se uma elevada taxa de cicatrização após o tratamento com ácido hialurônico.

Mais recentemente, o ácido hialurônico vem sendo indicado na reconstrução das papilas interdentárias e dos colarinhos metálicos, cujos resultados se apresentam promissores. Dentre os estudos dessa linha de investigação se encontra o conduzido por Lima, Pinto e Mendes (2012) direcionado a avaliar a eficácia da aplicação de gel de ácido hialurônico para preenchimento da papila interdentária. Foram selecionadas áreas teste e áreas controle em cinco pacientes. A área teste foi submetida à injeção de gel 2 mm a 3 mm por apical da extremidade da papila (menos de 0,2 ml), e na área controle foi injetada uma pequena quantidade de anestésico local. Foi repetida a intervenção até três vezes, com três semanas de intervalo entre cada uma. A avaliação do preenchimento foi realizada por meio de fotografias iniciais e finais para comparação das diferenças entre essas. Os resultados mostraram que duas áreas testes obtiveram preenchimento de 100% e três obtiveram preenchimento entre 38,45% e 58,5%. As áreas controle sofreram variações entre 16,7% e 9,5%. O aumento foi estatisticamente significativo com a aplicação do produto. Em virtude de tais achados, os autores concluíram que a aplicação de ácido hialurônico parece ser uma alternativa válida no preenchimento da papila interdentária.

Em uma investigação realizada com onze pacientes, sendo sete mulheres e quatro homens, com uma idade média de 55,8 anos (variando entre 25 a 75 anos) com 14 locais tratados, Becker *et al.* (2010) avaliaram a eficácia do ácido hialurônico na redução ou eliminação de pequenas deficiências de papilas adjacentes aos dentes ou implantes dentários. Os pacientes tinham no mínimo uma deficiência papilar na zona estética da maxila. O gel foi injetado em um volume de 0,2 mL, após anestesia local, 2-3 mm apical à porção coronal das papilas envolvidas. Os participantes foram acompanhados de três em três semanas e o tratamento foi repetido por três vezes, durante o período de 25 meses. Os resultados em cada sítio foram avaliados individualmente. Os autores observaram que três locais de implantes e um local adjacente ao dente teve melhoria de 100% entre os períodos

de tratamento avaliados. Sete locais melhoraram de 94% para 97%, três locais melhoraram de 76% para 88%, e um sítio adjacente a um implante tinha 57% de melhoria. Tais evidências indicam que as pequenas deficiências papilares entre implantes e dentes podem ser melhoradas por injeção de gel de ácido hialurônico a 0,2%. As melhorias foram mantidas no intervalo de 6 a 25 meses.

Awartani e Tatakis (2016) conduziram um ensaio clínico prospectivo, cujo objetivo foi avaliar os desfechos clínicos em dez pacientes após a reconstrução de papila interdental na região anterior com gel de ácido hialurônico, que apresentavam pelo menos um sítio anterior com perda de papila interdental classe I ou II. Os autores realizaram injeção de 0,2ml diretamente na base da papila, sendo a mesma repetida duas vezes depois de 21 dias. Os participantes foram fotografados para acompanhamento por seis meses. Os resultados mostraram que 17 papilas (13 na maxila e 4 na mandíbula) em nove pacientes, apresentaram um aumento significativo do volume, proporcionando alto grau de satisfação.

Na investigação de Mansouri *et al.* (2016), compreendendo na amostra 11 pacientes que apresentavam perda de papila interdental ou defeitos em uma ou várias áreas na região anterior da maxila (21 defeitos papilares no total), aplicações de 0,2 ml de gel de ácido hialurônico foram realizadas nas respectivas áreas, sendo repetidas em três semanas e três meses após em todas as áreas. Os achados dos pesquisadores mostraram reconstrução da papila interdental bem-sucedida após um período de seis meses, evidenciando melhora de 50% ou mais em relação ao aumento tecidual na região da papila com seis meses de acompanhamento, como demonstrado na Figura 3.

Figura 3 – (à esquerda) Situação inicial mostrando deficiência de papila; (centro) três meses após aplicação do ácido hialurônico observa-se melhora de 83%; e (à direita) melhoria da reconstrução da papila em 100% em acompanhamento após seis meses.



Em um estudo de caso Dall'Magro *et al.* (2016) descrevem as aplicações de ácido hialurônico para preenchimento do black space interpapilar em um paciente branco, 53 anos, gênero masculino, apresentando durante exame clínico perda de papila interdentária na arcada superior, compreendendo os elementos dentários 13, 12, 11, 21, 22 e 23 e saúde bucal preservada dos demais elementos dentários estava em boas condições. O paciente foi previamente anestesiado com anestésias infiltrativas em fundo de sulco anterior da maxila (do 13 ao 23) para posterior aplicação de uma quantidade de meia seringa do produto dividido em 5 partes (0,1 ml em cada papila). Passados trinta dias da primeira aplicação, o paciente retornou para a segunda aplicação, cuja quantidade foi a mesma utilizada no primeiro procedimento. Os resultados obtidos, como visualizado nas Figuras 4 e 5, foram satisfatórios devido a eficácia e biocompatibilidade do ácido hialurônico com os tecidos. Os autores concluíram que a aplicação como material de preenchimento injetável para a neoformação papilar se apresenta ser de grande relevância para casos de grande perda de papila interdentária, constituindo um método simples, seguro e eficaz.

Figura 4 – (à esquerda) Situação inicial mostrando perda de papila interdentária na região entre os elementos 11 e 12; e (à direita) perda de papila interdentária na região entre os elementos 21 e 22.



Fonte: Dall'Magro *et al.*, 2016, p. 94.

Figura 5 – Aplicação do ácido hialurônico nas regiões de perdas de papila interdentais e resultado final. (Dall'Magro)



Fonte: Dall'Magro *et al.*, 2016, p. 94.

Em outro estudo, Queiroz *et al.* (2016) avaliaram a eficácia clínica do gel de ácido hialurônico para a correção ou redução de pequenos defeitos de papila. Para tanto, os autores descrevem em dois casos clínicos um método possível de formação de papila entre implantes, e em áreas de pântico de prótese fixa sobre implantes em regiões estéticas da maxila. Os pacientes apresentavam pelo menos um defeito de papila na região anterior. Procedeu-se o procedimento clínico para aplicação do gel (0,2 mL) com anestesia tópica, após profilaxia, utilizando-se um dispositivo apropriado, 2-3 mm apical à borda coronária da papila envolvida. Posteriormente, avaliações foram realizadas a cada três semanas, sendo repetidas as aplicações por três vezes. Os pacientes foram acompanhados no decorrer de seis meses. Os resultados obtidos foram satisfatórios em ambos os casos no que se refere ao aumento do volume tecidual, por ter ocorrido um maior preenchimento tecidual e conseqüente melhora das condições estéticas dos pacientes, como visualizado nas Figuras 6 e 7. Por conta deste achado, os autores concluíram que pequenos defeitos de papila interdentária entre pânticos e entre implantes podem ser resolvidos com a aplicação clínica do gel de ácido hialurônico.

Figura 6 – (acima) Defeito mucogengival na região anterior da maxila evidenciado pela presença de um triângulo negro em consequência da migração apical da margem gengival; e (abaixo) fotografia final, após seis meses da primeira aplicação, evidenciando ganho vertical da papila entre os implantes (região 11 e 12) e entre o implante 11 e o dente 21.



Fonte: Queiroz *et al.*, 2016, p. 187.

Figura 7 – (acima) Aspecto clínico inicial do paciente que apresentava-se com uma prótese fixa sobre implantes e um defeito mucogengival entre o incisivo lateral e o canino esquerdo na região superior; e (abaixo) fotografia final mostrando aumento tecidual na região interproximal após seis meses da última aplicação do gel de ácido hialurônico.



Fonte: Queiroz *et al.*, 2016, p. 187.

Uma revisão sistemática da literatura sobre as alternativas de tratamento da ausência da papila interdental, selecionou somente estudos com humanos, apresentando mais de um caso, sem restrição de idiomas. Ao total foram selecionados oito estudos e o tamanho amostral variou de dois a dezenove participantes. Seis dos oito estudos utilizaram técnicas cirúrgicas periodontais e cinco associaram o enxerto conjuntivo subepitelial. Dois estudos trataram com gel de ácido hialurônico reticulado. O tempo de acompanhamento variou de quatro a vinte e quatro meses. Os resultados em relação ao espaço/área interdental variaram de 43% a 100% de preenchimento e a redução da distância entre o ponto de contato e a ponta da papila variou de 0,73 a 2,8 mm. Os autores concluíram que os resultados terapêuticos apresentados pelos estudos selecionados foram positivos (HENNIG; MUSTAFA; MUSSKOPF, 2017).

6. CONCLUSÃO

As evidências disponíveis na literatura confirmam ser o ácido hialurônico uma substância promissora para aplicabilidade em diversas especialidades da Odontologia, haja vista a sua eficácia em nível da cavidade oral ou estruturas relacionadas devido as suas propriedades físico, químicas e bioquímicas.

Especificamente no âmbito da patologia oral, as propriedades do ácido hialurônico se apresentam de grande importância em virtude da capacidade de reparação de tecidos e o potencial anti-inflamatório, principalmente no tratamento da gengivite ou periodontite. A aplicação deste glicosaminoglicano possibilita o controle da inflamação gengival. Além disso, o seu potencial viabiliza a aceleração da cicatrização dos tecidos, podendo, assim, ser usado como adjuvante à terapia mecânica. Também comprovou-se que o seu emprego nas bolsas periodontais resulta em efeitos benéficos na regeneração de tecidos e tratamento da doença periodontal.

O ácido hialurônico vem sendo estudado como um fator significativo no desenvolvimento, crescimento e reparação dos tecidos.

No âmbito da Odontologia Estética, o emprego do ácido hialurônico para a formação de papila na região interimplantes, bem como para aumento de volume tecidual na região de pânticos vem apresentando resultados promissores, de prognóstico favorável, não invasiva e segura que pode ser utilizada de modo criterioso pelo cirurgião-dentista visando favorecer a estética em casos em que a diminuição do volume tecidual compromete diretamente os resultados estéticos reabilitadores.

REFERÊNCIAS

- AWARTANI, F.A.; TATAKIS, D.N. Interdental papilla loss: treatment by hyaluronic acid gel injection: a case series. **Clinical Oral Investigations**, v. 20, n. 7, p. 1775-1780, 2016.
- BANSAL, J.; KEDIGE, S.D.; ANAND, S. Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration. **Indian Journal Dental Research**, v. 21, n. 4, p. 575-578, 2010.
- BARBOSA, L.H.F. et al. Detecção de receptor de ácido hialurônico em prega vocal humana por método imunohistoquímico. **Rev. Bras. Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 2, p. 201-206, 2008.
- BECKER W, *et al.* Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone: a pilot study. **Clinical Implant Dentistry Related Research**, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2010.
- BERTL, K. *et al.* Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. **Journal Clinical Periodontology**, v. 43, n. 3, p. 236-246, 2016.
- BRANDT, F.S.; CAZZANIGA, A. Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging. **Clinical Interventions Aging**, v. 3, n. 1, p. 153-159, 2008.
- BRIGUGLIO, F. *et al.* Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial. **Quintessence International**, v. 44, n. 3, p. 231-240, 2013.
- BROWN, M.B.; JONES, S.A. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. **Journal European Academy Dermatology Venereology**, v. 19, n. 3, p. 308-318, 2006.
- CANTORE, S. *et al.* Use of hyaluronic acid in periodontal disease. **Journal Orthopedics**, n. 2, p. 1-3, 2010.
- DAHIYA, P.; KAMAL, P. Hyaluronic Acid: a boon in periodontal therapy. **North American Journal Medical Sciences**, v. 5, n. 5, p. 309-315, 2013.
- DALL'MAGRO, A.K. *et al.* Neoformação de papila gengival com ácido hialurônico: relato de caso. **RFO UPF**, v. 21, n. 1, p. 90-95, 2016.
- DE SANTANA, R.B.; DE SANTANA, C.M. Human intrabony defect regeneration with rhFGF-2 and hyaluronic acid - a randomized controlled clinical trial. **Journal Clinical Periodontology**, v. 42, n. 7, p. 658-665, 2015.

DOGRU, M. *et al.* Changing trends in the treatment of dry-eye disease. **Expert Opinion Investigational Drugs**, v. 22, n. 12, p. 1581-1601, 2013.

EICK, S. *et al.* Hyaluronic Acid as an adjunct after scaling and root planing: a prospective randomized clinical trial. **Journal Periodontology**, v. 84, n. 7, p. 941-949, 2013.

FAWZY EL-SAYED, K.M. *et al.* Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. **Clinical Oral Investigations**, v. 16, n. 4, p. 1229-1236, 2013.

FEITOSA, D.A.S. *et al.* Percepção de pacientes e acadêmicos de odontologia sobre estética facial e dentária. **RFO**, v. 14, n. 1, p. 23-26, 2010.

FERNANDES, R.L. Conceito tridimensional: nova tendência no tratamento estético facial. **Rev. Brasileira Medicina**, v. 68, n. 4, p. 126-128, 2011.

GENASETTI, A.; VIGETTI, D.; VIOLA, M. Hyaluronan and human endothelial cell behavior. **Connection Tissue Research**, v. 49, n. 3, p. 120-123, 2008.

GIL, A.C. **Como elaborar projeto de pesquisa**. 3 ed. São Paulo: Atlas; 2010.

GUILLAUMIE, F. *et al.* A new sodium hyaluronate for skin moisturization and antiaging. **Cosmetics Toiletries**, v. 121, n. 1, p. 51-58, 2006.

HENNIG, M.A.M.; MUSTAFA, J.M.; MUSSKOPF, M.L. Ausência de papila interdental - revisão sistemática sobre as modalidades terapêuticas disponíveis. **Stomatos**, v. 22, n. 43, p. 31-43, 2017.

HSU, S.H. *et al.* Physicochemical characterization and drug release of thermosensitive hydrogels composed of a hyaluronic acid/pluronic F127 Graft. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 57, n. 5, p. 453-458, 2009.

ITANO, N. Simple primary structure, complex turnover regulation and multiple roles of hyaluronan. **Journal Biochemistry**, v. 144, n. 2, p. 131-137, 2008.

KALIL, C.L.P.V.; CARAMORI, A.P.A.; BALKEY, M.D. Avaliação da permanência do ácido hialurônico injetável no sulco nasogeniano e ríndes labiais. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 3, n. 2, p. 112-115, 2011.

KIM, J.J. *et al.* Hyaluronic acid improves bone formation in extraction sockets with chronic pathology: a pilot study in dogs. **Journal Periodontology**, n. 18, p. 1-13, 2016.

KIM, S.H. et al. The effects of Musk T on peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR]- α activation, epidermal skin homeostasis and dermal hyaluronic acid synthesis. **Archives Dermatological Research**, v. 298, n. 6, p. 273-282, 2006.

KOGAN, G. et al. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. **Biotechnology Letters**, v. 29, n. 1, p. 17-25, 2007.

LIMA, D.I.; PINTO, M.; MENDES, L. Eficácia do ácido hialurônico no preenchimento da papila interdentária. **Congresso OMD**, n. 1, p. 1-9, 2012.

LYAO, Y.H. et al. Hyaluronan: pharmaceutical characterization and drug delivery. **Drug Delivery**, v. 12, n. 2, p. 327-342, 2006.

MANSOURI, S.S. et al. Clinical application of hyaluronic acid gel for reconstruction of interdental papilla at the esthetic zone. **Journal Islamic Dental Association Iran**, v. 25, n. 2, p. 1-13, 2013.

MATARASSO, S.L. et al. Restylane Consensus Group. Consensus recommendations for soft-tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane). **Plastic Reconstructive Surgery**, v. 117, suppl. 3, p. 3S-34S, 2006.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MONTEIRO, E.O. Tratamento de rejuvenescimento facial com ácido hialurônico não estabilizado de origem não animal aplicado na derme. **Rev. Brasileira Medicina**, v. 68, n. 6, p. 198-200, 2011.

NOBLE, P.W.; LIANG, J.; JIANG, D. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. **Physiological Reviews**, v. 91, n. 1, p. 221-264, 2011.

OGRODOWSKI, C.S. Produção de ácido hialurônico por *Streptococcus*: estudo da fermentação e caracterização do produto. Campinas, 2006. 121f. **Tese** (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Medicina, São Paulo, 2006.

OLCZYK, P. et al. Hyaluronan: structure, metabolism, functions, and role in wound healing. **Postepy Higieny Medycyny Doswiadczonej**, v. 62, n. 1, p. 651-659, 2008.

OLIVEIRA, A.Z.M. Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico. 2009. 99f. **Dissertação** (Mestrado) – Universidade de Porto, Faculdade de Tecnologia Farmacêutica, Portugal, 2009.

ORESTES-CARDOSO, S.; PASSOS, K.K.M. Preferências estéticas e avaliação da beleza facial por cirurgiões-dentistas. **Full Dentistry Science**, v. 6, n. 23, p. 200-209, 2015.

PADMAVATHI, K. *et al.* Hyaluronan in the Treatment of periodontal disease - a new paradigm. **JADA**, v. 5, n. 1, p. 39-40, 2011.

PARADA, M.B.; MONTEIRO, E.O. Preenchimentos faciais - parte um. **Arquivos Médicos**, v. 67, esp., p. 6-14, 2010.

PIERRE, A. Hyaluronic acid and its use as a “rejuvenation” agent in cosmetic dermatology. **Seminars Cutaneous Medicine Surgery**, v. 23, n. 4, p. 218-222, 2006.

PISTORIUS, A. *et al.* The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. **Quintessence International**, v. 36, n. 7-8, p. 531-538, 2006.

PRICE, R.D. *et al.* The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence. **American Journal Clinical Dermatology**, v. 6, n. 6, p. 393-402, 2006.

QUEIROZ, T.P. *et al.* A utilização do ácido hialurônico para ganho vertical de papila em área estética. **Full Dentistry Science**, v. 7, n. 27, p. 183-189, 2016.

RIBEIRO, C.J. **Cosmetologia aplicada a dermoestética**. São Paulo: Pharmabooks, 2006.

SALLES, A.G. *et al.* Avaliação da durabilidade de preenchimento de ácido hialurônico com ultra-som facial. **Arquivos Catarinenses Medicina**, v. 38, n. 1, p. 281-283, 2009.

SEVERINO, A.J. **Metodologia do Trabalho Científico**. 23 ed. São Paulo: Cortez, 2007.

SHARMA, V. *et al.* Comparative evaluation of coenzyme Q10-based gel and 0.8% hyaluronic acid gel in treatment of chronic periodontitis. **Journal Indian Society Periodontology**, v. 20, n. 4, p. 374-380, 2016.

STEFANI, A. *et al.* Abordagem multidisciplinar no tratamento estético odontológico. **Rev. Associação Paulista Cirurgiões-Dentistas**, v. 69, n. 1, p. 43-49, 2015.

STERN, R.; MAIBACH, H.I. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. **Clinical Dermatology**, v. 26, n. 2, p. 106-122, 2008.

SUKUMAR, S.; DŘÍZAL, I. Hyaluronic Acid and Periodontitis. **Acta Medica**, v. 50, n. 4, p. 225-228, 2007.

SURI, S.; SCHMIDT, C.E. Photopatterned collagen-hyaluronic acid interpenetrating polymer network hydrogels. **Acta Biomaterialia**, v. 5, n. 7, p. 2385-2397, 2009.

SZYDLOSKI, L.R. *et al.* Avaliação da atividade proliferativa celular das lesões bucais causadas pelo uso de próteses totais através da impregnação tecidual pela prata. **SALUSVITA**, v. 35, n. 3, p. 437-451, 2016.

TANWAR, J.; HUNGUND, S.A. Hyaluronic acid: Hope of light to black triangles. **Journal International Society Preventive Community Dentistry**, v. 6, n. 5, p. 497-500, 2016.

TEZEL, A.; FREDRICKSON, G.H. The science of hyaluronic acid dermal fillers. **Journal Cosmetic Laser Therapy**, v. 10, n. 1, p. 35-42, 2008.

TZELLOS, T.G. *et al.* Extrinsic aging in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes. **Experimental Dermatology**, v. 18, n. 12, p. 1028-1035, 2009.

VERDIER-SÉVRAIN, S.; BONTÉ, F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. **Journal Cosmetic Dermatology**, v. 6, n. 3, p. 75-82, 2007.

VIANA, G.A.P. *et al.* Tratamento dos sulcos palpebromalar e nasojugal com ácido hialurônico. **Arquivos Brasileiros Oftalmologia**, v. 74, n. 1, p. 44-47, 2011.

VOLPI, N. *et al.* Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 14, p. 1718-1745, 2009.