

Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico

Danielle Scanagatta de Oliveira

**Avaliação do potencial do ácido hialurônico em regenerar papila gengival.
Revisão Literatura.**

CURITIBA
2016

Danielle Scanagatta de Oliveira

Avaliação do potencial do ácido hialurônico em regenerar papila gengival.
Revisão Literatura.

Dissertação apresentada ao Instituto Latino
Americano de Pesquisa e Ensino
Odontológico, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em
Odontologia, área de concentração em
Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Luis Eduardo Marques
Padovan.

CURITIBA
2016

Oliveira, Danielle Scanagatta
O48a Avaliação do potencial do ácido hialurônico em regenerar papila gengival. Revisão literatura. 2016
56 f.: il.; 31 cm

Dissertação (mestrado) – Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico – Programa de Pós - Graduação em Odontologia - Área de Concentração: Implantodontia. Curitiba, 2016
Orientador: Prof. Dr. Luis Eduardo Marques Padovan.

Bibliografia

1. Ácido hialurônico. 2. Papila dentária. 3. Regeneração. I. Título.

Danielle Scanagatta de Oliveira

Avaliação do potencial do ácido hialurônico em regenerar papila gengival. Revisão de
Literatura.

Presidente da banca (Orientador): Prof. Dr. Luis Eduardo Marques Padovan

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rubens Moreno de Freitas

Prof. Dr. Vitor Coró

Aprovada em: 11/08/2016

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à Deus, pois esteve sempre ao meu lado.

Ao meu amável pai Claudino de Oliveira, meu orgulho, um batalhador, com um caráter admirável, honestidade, garra, me ensinou que nada na vida é impossível, bastamos trabalharmos e sermos sábios, e sempre vem em minha memória as palavras dele: “Seja sábia minha filha”.

A minha querida mãe Vera Lucia Scanagatta de Oliveira meu orgulho, minha admiração eterna, minha amiga, guerreira, trabalhadora, determinada, e empreendedora. A eles minha gratidão e meu muito obrigado por me proporcionarem mais essa oportunidade de aprendizado. MUITO OBRIGADA !!!

A meu marido Rodrigo Stringhetta, companheiro que esteve ao meu lado, sempre me ajudando com nossa filha, entendendo minha ausência muitas vezes. AMO VOCÊ. Você sempre será meu anjo.

A minha filha Rafaella que talvez a que mais sofreu com minha ausência estes anos todos de estudos, que é a razão da minha vida, minha princesa, minha amiga, minha companheira, o presente que sempre pedi a DEUS. OBRIGADA MINHA FILHA QUERIDA, A MAMÃE TE AMA !!!

A querida Mirta Pan, mãe de meu marido que me cuidou e zelou por mim aqui em Curitiba/PR este tempo todo de curso, me dando apoio. Me alegrando e incentivando, Obrigada Vó Mirta.

A minha cunhada Ana Paula que esteve nos bastidores desta logística familiar, me ajudando a suprir minha ausência com minha filha, sempre com seu jeito carinhoso. Obrigada Ana.

Ao meu orientador Dr. Luis Eduardo Marques Padovan, que pegou meu trabalho andando e me ajudou e orientou da melhor forma. Meu muito obrigada por não desistir do meu tema, em situações onde achei que teria que mudar o rumo de tudo. Lhe considero um paizão que me apoiou à não desistir no meio do caminho do curso, se hoje cheguei até aqui foi pelas suas sábias e incentivadoras palavras de carinho. Dr. Padovan as vezes uma palavra dita não temos a ideia do impacto que fazemos à algumas pessoas que nos escutam. Você e a Dra. Ivete Sartori são um sinônimo para mim de que um GRANDE mestre, um GRANDE profissional, não é aquele arrogante, autoritário e sim aquele que te olha nos olhos e te estende a mão. Irei levar isto para minha VIDA. Meu Muito obrigada de coração.

Ao Dr. Rubens Moreno de Freitas, que esteve presente em fases decisivas e importante de nosso trabalho, Sempre com muita paciência e simpatia; Sempre com um grande conhecimento e experiência; Sempre me mostrando e me ajudando MUITO em meu trabalho. Obrigada pelo carinho e dedicação.

A Dra. Ivete Matias Sartori ,Minha Admiração e respeito. Foi quem esteve na banca de minha qualificação e me mostrou o caminho da pesquisa científica. Obrigada Dra Ivete pelo seu carinho conosco estes anos todos, vou sentir muita saudades. Mas me considero privilegiada por ter você como Mestre.

Quero agradecer a todos os professores do curso, pela sabedoria e ensinamentos passados.

As bibliotecarias Luciana e Tania Mara pelo carinho, ajuda e ensinamentos para com minha pessoa e o trabalho. Obrigada meninas.

Agradecer meus amigos e colegas do curso em especial á minha equipe Andrew e Fabricio Leite sempre companheiros compreensivos e muito amigos, aprendi muito com vocês. Com certeza nossa amizade foi consolidada.

Aos pacientes, pela confiança, compreensão e paciência em clínicas, no qual contribuíram para o meu aprendizado.

Sumário

Resumo

1. Introdução	9
2. Revisão de Literatura	11
3. Proposição	30
4. Materiais e Métodos	31
5. Artigo Científico	32
6. Referências	55
7. Apêndice.....	56

Resumo

A busca e o desafio por reabilitações mais naturais em áreas anteriores tem estimulado diversos estudos envolvendo tecidos moles. Inúmeros fatores podem interferir nos resultados finais da estética dos tecidos periimplantares e periodontais, como a espessura inicial do tecido mole, a técnica executada com ou sem enxerto gengival, inflamações nos tecidos, falhas ósseas, posição do implante ou do dente, trauma, entre outras. Apesar da observância aos referidos fatores ainda assim pode haver a perda da papila proximal, gerando os chamados espaços negros, resultando em uma reabilitação deficiente em estética. Entre a vasta gama de técnicas cirúrgicas e não cirúrgicas para regeneração de papila periimplantar e papila interdental, um deles vem ganhando ênfase, o uso de ácido hialurônico. Os preenchedores dérmicos, como ácido hialurônico, representa uma alternativa promissora, pela sua vasta presença nos tecidos periodontais e volume na região. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura com a finalidade de avaliar as potenciais indicações do ácido hialurônico na periodontia e sua utilização em defeitos de papila entre dentes e/ou implantes. Foi realizado uma busca, entre junho de 2014 a Fevereiro de 2016, nas bases de dados *Pubmed, Scopus, Ebsco e Google Schollar*.

Palavras chaves: Ácido Hialurônico; Papila Dentária; Regeneração.

Abstract

The search and the challenge for more natural restorations in previous areas has spurred several studies involving soft tissues. Numerous factors can interfere with the aesthetics of the final results of the peri-implant tissues, such as the initial thickness of the soft tissue, the technique performed with or without grafting, inflammation in tissues, bone defects, implant position, trauma, among others. Despite the compliance to these factors still may be the loss of peri-implant papilla, generating the so-called black spaces, resulting in an unsightly rehabilitation. Among the wide range of surgical and non-surgical techniques for regeneration periimplantar papilla and interdental papillae, one has gained focus. The dermal fillers, hyaluronic acid and presenting - a promising alternative to these means, by their presence in large volume and periodontal tissue in the region. The objective of this bibliographic review work was to assess the effects of the hialuronic acid in periodontal tissues, as well as, its association on the tratment of papilae defects in teeth and/or implants. We conducted a search from June 2014 to February 2016, in the databases *Pubmed*, *Scopus*, *Ebsco* and *Google Schollar*.

Keywords: Hyaluronic Acid; Dental Papilla; Regeneration.

1. Introdução

A importância da papila interdental para fins estéticos estimula profissionais a buscar técnicas para evitar a perda da mesma, levando ao desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos. Com tudo, por se tratar de uma região extremamente sensível a manipulação tecidual, a previsibilidade nem sempre é favorável, assim, o uso de materiais ou técnicas menos invasivas representam uma necessidade frente a essa exigência estética atual (AWARTANI & TATAKIS 2015).

A importância da papila interdental para fins estéticos, vêm estimulando os profissionais a busca de técnicas para evitar a perda da mesma, levando ao desenvolvimento de procedimentos não cirúrgico e cirúrgico invasivo. Com tudo, apesar da elegância de técnicas cirúrgicas, a mesma não oferece previsibilidade dos tecidos, havendo-se a necessidade de algo que suprisse a exigência estética, cada vez mais incessante e previsível (AWARTANI & TATAKIS 2015).

Com vista em tal exigência, alguns materiais já empregados com outras finalidades, vem sendo utilizados como preenchedores objetivando o aumento de volume tecidual, como o ácido hialurônico (AH), que neste caso, representa uma promessa no tratamento da regeneração de papila proximal (AWARTANI & TATAKIS 2015).

O ácido hialurônico (AH) apresenta-se como um dos principais componentes da matriz do ligamento periodontal, obtendo funções na migração, adesão e na proliferação celular. Com tudo, vem sendo estudado como marcador inflamatório do fluido crevicular gengival (FCG) e como fator de reparação, de crescimento e de desenvolvimento (DAHIYA & KAMAL 2013).

O AH é um polissacarídeo(glicosaminoglicano), alto peso molecular, que consiste em polímero de repetições de dissacarídeo de N-acetilglucosamina e ácido glucorónico, com milhões de moléculas de açúcar. O AH está presente nos tecidos do corpo humano, tais como cartilagem, pele, humor vítreo. Responsável por várias propriedades estruturais dos tecidos, como um componente na matriz extracelular, al como está envolto na sinalizaçãocelular. O gel de AH tem a capacidade de se ligar a água e promover um efeito volumoso nos tecidos. Sua concentração de AH promove sua viscosidade, na qual torna – se lubrificante ideal no meio biomédico(ATTENELLO & MAAS2015; FAKHARI et al. 2013).

Sua modificação química(cross link) do AH, determina a absorção mais lenta ou mais rápida, devido a diminuição de solubilidade.Tal produto de AH é extraído pela indústria biomédica através de fontes bacterianas ou animais.

2. Revisão de literatura

Tarnow et al.1992, analisaram um fator significativo, a distância da base da área do ponto de contato até a crista do osso alveolar em 288 sítios, sendo 99 sítios em região anterior, 99 em regiões de pré-molares e 90 em regiões de molares. Em 30 pacientes selecionados. Usaram uma sonda periodontal e utilizaram a marcação de William para os sítios. Os pacientes foram submetidos a raspagem por 2 – 8 semanas antes das medições iniciais. Determinaram a presença ou ausência da papila visualmente ao início. Submeteram os pacientes a anestesia local e logo após a sonda periodontal foi inserida verticalmente, do ponto de contato até a crista do osso alveolar. No qual resultaram, a distância a partir da base do ponto de contato para a crista do osso alveolar foi de 3,4 e 5 milímetros, no qual a papila estava 100% das vezes presente, Mas quando essa medida era datada como 7,8 e 9 milímetros a papila foi deficiente a maioria do tempo. Notaram que 6 milímetros a papila estava presente a metade do tempo. Os autores descobriram que destes 288 sítios 66 tiveram restaurações proximais adjacentes. E concluíram que investigações futuras com mais estudos clínicos são necessários como indicativo de outras variáveis.

Nordland & Tarnow1998, propuseram em sistema de classificação para perda de altura de papila interdental, no qual relataram que muitas vezes a perda da papila interdental seja uma sequela da patologia periodontal, onde, muitas vezes a deficiência da papila interdental cria preocupações e desconfortos aos pacientes tratados. O sistema que propuseram utiliza 3 marcos anatômicos para ser identificado, sendo portanto: 1. Contato interdental, 2. A extensão mais apical da junção ceto esmalte(JCE). Assim, classificaram como normal- a papila que preenche todo o espaço da ameia interdental, Classe I- quando a extremidade da papila interdental estiver localizada entre o ponto de contato proximal e a nível de JCE na superfície proximal do dente, Classe II- a ponta da papila interdental encontra- se apicalmente ou a nível de JCE interproximal visível, coranalmente mas para

apical, Classe III- A ponta da papila interdental está a nível e apical a JCE na vestibular. Os autores descreveram a classificação através de estruturas anatômicas fáceis, para que avaliam o grau progressivo da perda de papila interdental. Relatam que esta classificação ajudará a comunicação entre médicos e pesquisadores.

Pistorius et al. 2005 estudaram 60 pacientes voluntários, sendo eles 30 homens e 30 mulheres, com idades de 30 a 45 anos, No qual os dividiram em dois grupos, grupo teste, que continham 20 homens e 20 mulheres que seriam submetido ao uso de ácido hialurônico(AH) e um grupo controle que eram composto por 10 homens e 10 mulheres. Excluíram do estudo pacientes gestante, fumantes, pacientes que continham doenças sistêmicas e paciente que estavam fazendo uso de antibiótico nos últimos 6 meses. Perceberam que todos os pacientes do estudo continham gengivite, mas nenhum apresentavam periodontite. Entre tanto submeteram os pacientes a sondagem em 6 locais de todos os dentes que estudaram para excluir doenças periodontais que não fosse gengivite. Usaram no estudo o biomaterial de AH da marca comercial Gengigel®, Merz Dental, que é extraído através de biotecnicamente. Aplicaram o gel de AH através de uma pulverização intra oral contendo 50ml, no qual o gel de Ah continha alto peso molecular de aproximadamente 106 Da. Orientaram os pacientes dos dois grupos a não alterarem seus hábitos alimentares e sua higiene oral durante o estudo. Os pacientes do grupo teste manejaram o spray de AH diretamente na cavidade bucal, sendo que, eram aplicado no 1° e 4° quadrante diretamente em toda extremidade, e o 2° e 3° quadrante era aplicado na vestibular, outro jato de AH era aplicado também na vestibular para frente do dente e logo após a este processo aplicaram em todos os 4 quadrante como um todo. Os pacientes foram orientados pelos pesquisadores a repetir este processo 5 vezes ao dia e logo após de cada processo enxaguar a boca sutilmente e cuspir a solução restante, em um período de 5 a 10 segundos da aplicação. Submeteram o grupo teste a este processo por 7 dias. O grupo

controle não usou solução placebo, mas no decorrer dos estudos foram avaliados 3 vezes sendo, tempo inicial(T1), exame após 3 a 4 dias (T2), e ao intervalo de T1 para 3º e última nomeação(T3) foi de 7 dias. Obtiveram os resultados do grupo teste a um valor de índice CPO-D, registrado no início do estudo(T1) que foi de 12,5 ou 6,7%, no grupo controle foi de 12,1 ou 7,3%. Valores obtidos por API foram de 83 ou 18,6% no grupo teste e grupo controle 80,4 ou 23,1%. Valores de SBI do grupo teste de 72,9 ou 20% e grupo controle 68,0 ou 21,9%. Onde observaram que o grupo controle não obteve melhoras clínicas. No qual houve uma redução de 22,5% durante o intervalo de T1 e T2 e uma redução de 32,2% de T1 e T3. Os autores questionaram os pacientes ao final do estudo no qual relataram o que observaram do estudo, onde foi relatado pelos pacientes unanimemente que observaram pontos de melhoras positivamente e 1 paciente somente relatou que o gosto do produto era doce demasiadamente. Relataram ter observado que o resultado do AH inicia – se após 3 a 4 dias após o início do tratamento. Não houve diminuição da placa bacteriana, por tanto o aumento do parâmetro de inflamação não foi baseado em redução da placa bacteriana. Ao final os autores descrevem que o AH em spray demonstrou ser um adjuvante muito útil no tratamento de gengivite. No qual, necessita – se mais estudos clínicos longitudinais para determinar sucesso.

Pelegrine et al. 2006, relataram em um caso clínico, Uma paciente do sexo feminino de 42 anos, onde apresentava perda da papila interdental nos dentes 12 e 13. No qual relataram a queixa da paciente pela falta estética e fonética desta área, além da sensibilidade dentinária. Clinicamente observaram a ausência de quadro inflamatório e bolsas periodontais no local, mas observaram a extrusão do elemento 12. No qual, na radiografia encontraram reabsorção da crista interproximal. Entretanto sugeriram a paciente uma reconstrução cirúrgica associada a um procedimento restaurador. Optaram pela técnica cirúrgica de incisão de meia lua, 3milímetros apicalmente à base da papila

palatina. Usaram posteriormente um retalho dividido que foi confeccionado no sentido coronal até a altura da base da papila, onde através deste ponto procederam um rebatimento do retalho de espessura total para a vestibular, aproximadamente 3 milímetros apicalmente da crista óssea. Logo após este processo realizaram um retalho dividido até a altura da junção mucogengival. Com isto foram deslocado para vestibular toda papila gengival palatina. Portanto, iniciaram a remoção do enxerto de tecido conjuntivo subepitelial da região de palato, na área de pré-molar e mesial de 1 molar, através da incisal linear. Colocaram o enxerto posicionado no leito receptor, onde a parte dobrada do mesmo ficassem posicionada sobre a região interproximal, por vestibular. Observaram que além da deficiência da papila a região interproximal apresentava com deficiência de volume no sentido vestibulo-lingual. Suturaram o enxerto no periósteo e o tecido palatino, rebatido para vestibular, reposicionaram e suturaram. Após 10 dias analisaram que o ganho era considerável de tecido papilar. Os autores após 3 meses da cirurgia periodontal confeccionaram restaurações em resina composta interproximais. Usaram todo condicionamento e adesão no esmalte para confecção das restaurações adesivas, usaram polimento e acabamento final, afim de removerem excessos. Logo após 6 meses avaliaram e os resultados se obtinham estável. Os pesquisadores discutiram a principal causa da perda da papila interdental, que relataram ser a doença periodontal. Mas também relatam fatores relacionado com a deficiência da papila interdental, como trauma escovação inadequada entre outros. Relataram que existe várias técnicas sendo propostas para regeneração da papila interdental, mas ainda as técnicas tem suas limitações e não obtém previsibilidade. Com tudo, concluíram que a deficiência de papila interdental é uma dos maiores desafios da Odontologia. No qual necessitamos de mais estudo clínicos controlados para obtermos resultados previsível.

Becker et al. 2010, desenharam um estudo piloto, onde analisaram 11 paciente, sendo 7 mulheres e 4 homens, com idade média de 55,8 anos, com 14 sítios tratados, sendo que 2 pacientes necessitaram o tratamento em mais de 2 sítios, onde haviam deficiência em papilas dos dentes naturais ou com implantes. Os autores questionaram todos os participantes que o estudo era precursor e nunca havia sido feito nenhum estudo antes, informaram todo desenho do estudo e relataram que o material a se usado no estudo era aprovado pela FDA(Food Drug Administration), os participantes assinaram TCLE(Termo de Consentimento Livre e Esclarecido). Fotografaram os sítios da doença inicialmente ao tratamento perpendicularmente e não usaram nenhum dispositivo de alinhamento ou padronização. Utilizaram nos sítios a serem tratados anestésicos locais de curta duração e com uma agulha 23G inseriram ácido hialurônico(AH) manualmente, em uma quantidade menor que 0,2ml, em uma região de 2-3mm apical a ponta da papila. Seringas individuais foram usadas e lacradas após o uso com identificação de cada paciente e mantidas refrigerada para futuras aplicações, as agulhas usadas foram descartadas. Os Autores analisaram de 3 em 3 semana os participantes da pesquisa e repetiram 3 vezes este mesmo processo, a cada visita dos participantes foram fotografados. Foram submetido a análise no período de 6 a 25 meses após a aplicação de gel de AH inicial. Ao final do estudo foram submetidos os slides fotográficos a um consultor externo para análise das alterações e medições fotográficas iniciais e finais. Utilizaram para as análises um programa de computador que media os pixels entre os sítios tratados. Primeiramente foram transportadas as fotos a um processador e editor de imagem – Manipulation Progran, onde alteraram o contraste da foto, sendo correspondente a área mais escura a papila faltante e as demais áreas brancas. Um programa de software foi quem contava os pixels em preto, onde a foto inicial foi contabilizada a quantidade de pixels inicial. Obtiveram referências de distâncias sendo, a largura da mesial e distal do incisivo central e a distância entre as

marcas na imagem, onde usaram para cada paciente medindo os dentes adjacentes e o local tratado. Utilizaram uma formula para determinar a porcentagem de alterações no espaço entre exame negativo inicial e final. Resultaram no estudo 2 locais de implante e 1 local adjacente aa 1 dente, onde obtiveram sucesso de 100%; 7 locais tiveram um sucesso de melhoria entre 94 a 97%; 3 locais resultaram na melhoria de 76 a 88%; 1 local adjacente a 1 implante obtiveram 57% de melhoria. Dos 14 locais, 8 locais necessitaram 2 injeções e 6 necessitaram 3 tratamentos. Os autores relataram que o estudo é pioneiro no processo de avaliação minimamente invasiva para regenerar papila interdental. Discutiram que dentre outros processos usados na tentativa de regeneração papilar o uso de AH injetável é um processo seguro. Onde concluíram que os resultados são extremamente animadores e encorajadores, onde o uso de gel de AH injetável pode melhorar deficiência papilares, mas os autores relataram a necessidade de estudos clínicos controlados.

Gontiya & Galgali 2012, Analisaram em um estudo controle randomizado os resultados clínicos e histológicos de aplicação clínica subgingival, onde submeteram 20 pacientes do departamento de periodontia de Bangolore. Os pacientes tinham idade entre 25 a 55anos e os estudaram estes paciente entre 7 de setembro de 2008 à 20 de Outubro de 2009. No qual, 6 pacientes dos 20 selecionados apresentavam periodontite crônica, num total de 120 sítios. Os pacientes assinaram um tenho de consentimento antes de iniciar os estudo. O critério de inclusão dos autores foram pacientes com profundidade de bolsa periodontal maior que 5mm, gengiva inserida adequada. Os critérios de exclusão foram pacientes descompensados sistemicamente e pacientes com uso de antibiótico e anti-inflamatório durante o estudo. No primeiro contato dos pacientes os pesquisadores avaliaram os parâmetros clínicos, traçados por uma escala supragengival. Logo após foram realizados alisamento radicular(RAR) nos sítios a ser estudados com curetas, ultrassons e até mesmo com instrumentos lisos e duros como explorador. Com tudo, receberam no sítio

de tratamento em uma seringa com uma agulha com grande calibre a introdução do gel de AH á 0,2%(Gengigel®), introduziram subgengival até a profundidade total da bolsa periodontal, onde a agulha chegava. O indústria Gengigel®, extrai o AH através do processo de biotecnologia e não extraído de animal. Repetiram o processo de aplicação nos sítios no final da 1°, 2° e 3° semana, na 4° semana parâmetros clínicos foram avaliados e registrados. Obtiveram também uma análise através de biópsia gengival, contendo um tamanho de matéria de 1mm a 1,5mm. As amostrar foram obtidas pelos pesquisadores e inseridas em bloco de parafina, logo após coradas com hematoxilina e eosina para exame em microscópio de luz. Classificaram o infiltrado inflamatório como ausente quando nenhum doa 10 campos apresentavam células inflamatórias, ligeira, quando 5 campos apresentavam células inflamatórias que ocupavam menos que 50% do campo, moderada, quando o campo apresentava mais de 50% e intenso, quando todos os 10 campos estudados apresentavam células inflamatórias que ocupavam mais que 90%. Os pesquisadores pediram aos pacientes do estudos retornarem na 6° e 12° semana para novas avaliações clínicas dos sítios tratados. Após obterem os resultados, mandaram para análise estatística. No qual resultaram que GI média nos sítios no inicios do estudo foi de 2,2 ou 0,07%, enquanto nos locais experimentaos foi de 2,04 ou 0,09%. Avaliaram GT controle que reduziu desde o início até 4, 6 e 12 semana, na média de 37,11%, 40,20% e 41,24%. Nos locais experimentais na 4, 6 e 12 semana foram 47,37%, 54,38% e 56,14%. O GI da 4 semana no sítio controle foi de 1,27 ou 0,99% e no experimental 1,07 ou 0,23%. Na 12 semana DT nos sítios controle 1,19 ou 0,24% e sítios experimentais 0,89 ou 0,21% O BI reduziu na 4, 6 e 12 semanas 87,5%, 94,64%, 98,21%. No histológico observaram infiltrado inflamatório tanto no sítios controle, quanto no sítio experimental. No qual, eram 33,3% do sítio controle e 71,4% no sítio experimental de infiltrado inflamatórios. Entretanto, no grupo controle cerca de 66,7% e no sítio experimental 38,6% de infiltrados

moderados. Descrevem os autores que o tratamento subgingival é crítico e muitas vezes a eliminação de patógenos periodontais e redução da inflamação periodontal são ineficiente, especialmente quando as bolsas periodontais são superiores a 5mm de comprimento. Avaliaram que o AH é evidente que aumenta o benefício clínico e microbiano das doenças periodontais, tal qual o AH está dentro da matriz extracelular e inibi o estado de diferenciação de várias células progenitoras mesenquimais e participam diretamente da agregação celular, no qual, este processo é induzido pela matriz celular, senso suportado e diferenciado por inúmeras proteínas de ligação ao AH. Relatam que o AH tem função de lubrificação de articulação e nos tecidos, através de sua propriedade reológica. No entanto, soluções concentradas de AH tem propriedades viscoelástica. Ao final descrevem que o AH nos tecido periodontal mostrou um biomaterial bioadesivo , e que melhora parâmetros gengivais, onde auxiliam no processo de regressão da lesão periodontal.

Oliveira et al. 2012, relataram em uma revisão de literatura a anatomia e morfologia da papila interproximal e apresentaram algumas opções e tratamento para regeneração da papila interproximal. Descreveram neste estudo que a perda da papila é causada pela falta da estrutura óssea alveolar, no qual está deficiência trás problemas estéticos, funcionais e fonéticos. Entretanto, a morfologia e anatomia da papila interdental, como um espaço físico presente entre dois dentes adjacentes, e com sua forma e volume é determinada pela morfologia dos dentes. O tecido que envolve a papila interdental ou gengival se nomina tecido conjuntivo denso coberto por epitélio oral, pode ser influência pela altura do osso alveolar, bem como a distância entre dentes e ponto de contato, Descrevem que a papila interdental na áreas de dentes incisivos tem uma forma piramidal, com sua ponta para baixo do ponto de contato, na região posterior a forma é mais larga com área côncava em forma de cela ou área de COL. No entanto, a crista óssea que determina a posição da papila e extensão do ponto de contato dos dentes adjacentes, e não

queratinizado/paraqueratinizado composto por epitélio estratificado. O ponto de contato nos dentes incisivos centrais superiores está alojado no terço incisal da face vestibular, no qual, entre os incisivos centrais, o ponto de contato sobre o incisivo lateral superior está localizado ao meio dos dentes incisivos lateral e canino no terço apical. Entretanto relatam que a papila mais visível está localizada sobre incisivo central superior, no qual sua deficiência provoca sérios problemas estéticos. E sendo difícil de ser reconstituída. Descrevem que espaços maiores que 3 mm é considerado deficiência estética. No qual, o espaço negro gengival é definido pela distância da de deficiência ou perda da papila interdental, Relatam que a perda da papila interdental se da por fatores multifatorial, como doença periodontal, trauma, angulação das raízes, coroas com subcontorno e restaurações . Descrevem a perda da papila interdental no tratamento de implantes dentários, sendo a grande chance de deficiência da papila, devido o aumento da distância entre o ponto de contato para crista alveolar. Para que seja preservado a papila. Entretanto, para que se mantenha a papila interimplantar deve se manter a distância do ponto de contato ao nível do osso alveolar igual ou inferior 5mm. No qual, áreas com dois implantes um ao lado do outro, são mais acentuadas a chances de deficiência da papila, devido a ausência de tecido moles de 1 a 2mm, onde o espaço biológico em torno do pilar. Relatam ao final que o biótipo gengival fico são mais susceptível a ter perda da papila, pois o biótipo gengival grosso tem melhor suprimento vascular no tecido onde por sua vez recupera com maior facilidade. E concluíram que a deficiência da papila interproximal é multifatorial. Os autores acreditam que para melhor diagnosticar os fatores etiológicos, é necessário um planejamento adequado. Acreditam que é necessário ,ais estudos clínicos para recomendar técnicas clínicas.

Fakhari et al. 2013, estudaram em diferentes nanoparticulas o ácido hialurônico(AH), com dois pesos moleculares diferentes, sendo 17K Da e 1500K Da.

Submeteram as nanopartículas a síntese com base na cadeia de polímeros de ligações cruzadas através dos seus grupos carboxila e ao final da síntese as nanopartículas foram secas por congelamento, e o pó seco foi armazenado a -20°C . Utilizaram um instrumento Zetaposs para medir o tamanho da partícula. As nanopartículas foram dispersas em água desionizada a uma concentração de 2mg/L , logo após 3ml da suspensão foi colocada na grelha, secas para que reduza a espessura da película. Os autores transportaram a rede para azoto líquido durante o armazenamento. Avaliaram o cross link, através da análise de nanopartícula fabricada com ácido trinitrobenzeno sulfônico (TNBS), no qual permite a quantificação de di-hidrazida de ácido adípico. Submeteram inúmeras formulações diferentes com concentrações diferentes para avaliar a viscosidade e viscoelasticidade da suspensão de nanopartícula de AH. Onde os autores encontraram que as partículas a partir de 17K Da , o AH eram maiores do que as nanopartículas feitas a partir de 1500K Da . O potencial zeta não dependia do peso molecular do AH. Determinaram a forma da nanopartícula de AH aproximadamente esférica, para qualquer seja seu peso molecular, seja ele 17K da ou 1500K Da . No que se refere a velocidade da onda os autores mostraram que a nanopartícula de 17K Da de AH é significativamente menor em comparação a de 1500K Da , no qual indica maior compressibilidade. Avaliaram o aumento de concentração de nanopartículas de AH para modificar a viscosidade e viscoelasticidade de um viscosuplemento, no que resultou que grandes concentração de nanopartícula de AH resultam em redução da viscosidade e viscoelasticidade. O viscosidade de 1500K Da foi menor quando comparada a de um viscosuplemento. Portanto as nanopartículas de AH podem ser utilizadas como suspensões puras ou com aditivos para que ocorra modificação na viscosidade e viscoelasticidade.

Dahiya & Kamal 2013, Pesquisaram através de uma revisão bibliográfica, 89 artigos da base de dados Pubmed/Medline, com palavras chaves ácido hialurônico (AH) e doença

periodontal, AH e gengivite. No qual foram selecionados 22 artigos com alta relevância, objetivaram em discutir as propriedades físico, químicas e bioquimicamente do uso de AH terapêutico. Descrevem que AH é um polissacarídeo linear de ocorrência natural na matriz extracelular dos tecidos conjuntivos, fluido sinovial e vários outros tecidos. O AH possuem funções fisiológicas e estruturais, como a interação celular e extracelular, interações com fatores de crescimento, regulação da pressão osmótica e lubrificação dos tecidos, no qual estas funções auxiliam na manutenção da integridade estrutural e hemostática do tecido. Relatam que inúmeros estudos sobre a propriedade físico/química e o papel fisiológico do AH em humanos são usados para demonstrar que é um biomaterial ideal para aplicações cosmética, farmacêutica e medicinais. Descrevem que estudos clínicos iniciam na Odontologia através dos pesquisadores Pragnacco e Vangelisti em 1997 onde mostraram o AH como anti-inflamatório, antibacteriano e antiedematoso efeitos benéficos para doenças periodontais. Relataram que a estrutura química do AH é composta por unidade de ácido D-glucorônico e N-acetil-D-glucosamina. A estrutura primária do AH é composta por uma cadeia linear não ramificada com monossacarídeos ligadas em conjunto por meios alterados β 1,3 e ligações glicosídicas β 1,4. Dentro da estrutura secundária átomos de hidrogênio, 8 grupos alternados de moléculas de carbo-hidrogênio. Essas mancha hidrofóbica energeticamente auxiliam a formação da estrutura terciária β , um resultado de união de moléculas, a estrutura terciária é estabilizada pela presença de ligações de hidrogênio intermoleculares. Relatam que o AH é encontrado em quase todos os vertebrados com maior abundância na matriz extracelular dos tecidos moles, como cordão umbilical, líquido sinovial, pele e menor concentração no sangue. Na pele o AH contém a função de proteção, no qual serve para estabilizar e absorver choque. No qual obtemos 5g de AH na pele, cerca de 1/3 da quantidade total de AH encontrada dentro de todo o corpo humano. Entretanto descrevem que o AH é sintetizado na membrana plasmática por uma

proteína ligada membrana e produzido por fibroblastos na presença de endotoxinas. Identificaram o AH em todos tecidos periodontais, sendo particularmente provenientes nos tecidos não mineralizados como gengiva e ligamento periodontal, no qual, em menores concentração nos tecidos mineralizados, como cimento e osso alveolar. O AH tem elevado peso molecular presente no tecidos periodontais é sintetizado pelas síntese hialuronano(HAS). Enzimas como HAS1, HAS2, HAS3 é encontrado em várias células do tecido periodontais, incluindo fibroblastos e queratinócitos, gengiva no ligamento periodontal, cementoblastos em cimento e osteoblastos no osso alveolar. Relatam o metabolismo do AH ocorre na pele e articulações cerca de 20-30%, Nos tecidos ocorre por drenagem linfática ou corrente sanguínea e o restante é excretado pelas vias linfáticas, Ao chegar na corrente sanguíneas cerca de 85-90% é excretado pelo fígado, 10% nos rins e apenas 1 a 2% excretado pela urina. O tecido de semi vida do AH e relatado pelo autores, no qual ocila de 1,3 ou 3 dias, independente a via de eliminação. Descrevem a natureza hidrosópica do AH, no qual é extremamente alta, sendo que quando é inserida a solução aquosa, ligações de hidrogênio ocorre entre carboxil adjacente e grupos N-acetil, entretanto está característica permite que o AH obtenha maior rigidez e faz com que tenha grandes propriedade para reter água, Sendo que 1G de AH é capaz de reter até 6 litros de água, com função de volume, lubrificação, absorção de choque e exclusão de proteína. Os processos regenerativos periodontais é auxiliado pelos processos de viscoelasticidade do AH, no qual descrevem que este processo mantém e protegem a integridade dos tecidos, onde retardam a penetração do vírus e bactéria, sendo muito importante e essencial na doenças periodontais. Mostram que o AH tem efeito bacteriostático, sendo que promove redução da carga bacteriana no local da ferida, no qual relatam que o este processo é muito satisfatório no aspecto regenerativo. O AH tem propriedades para agir em cima das bactérias comumente encontradas em lesões gengivais, como a *Gregatibacter*

Octinomyces, Prevotella Oris e Staphylococcus Aureus, no qual diminuindo a contaminação bacteriana e risco de infecções, onde descrevem que com isto promova regeneração previsível. Mostram que o AH tem propriedade de biocompatibilidade e não imunogênico, com isto resultou em aplicação clínicas, como suplementação de fluidos das articulações na artrite, auxiliam no processo oftálmico cirúrgicos, auxiliam em cicatrizes, tecido periodontais e tecidos ósseos. Descrevem, que a indústria biomédica extratificam o biomaterial de AH por origem animal ou bacteriologicamente. Onde o produto de Ah contém Cross – Link, que serve obtenção de rigidez do gel e para maiores manipulações e aplicações do produto. O produto de AH são completamente biodegradável. Os autores relatam que o Ah tem propriedade anti-edematoso, antioxidante. Citam algumas aplicações clínicas do AH importantes, como, preenchimento dérmico, na dermatologia, aplicação para auxiliar a cicatrização de feridas, Tratamentos de osteoartrite do joelho e artrite reumatoide na ortopedia, tratamento de cataratas e xeroflâmia na oftalmologia, aplicação na engenharia de tecidos e papel importante na doença periodontal. Os autores relatam o AH sendo componente essencial da matriz do ligamento periodontal e desempenha a adesão celular, a migração e a diferenciação pelas proteínas e receptores de superfícies celular, como a ligação CD44. No qual o AH é um marcador de inflamação no fluido crevicular gengival, tal como fatores de crescimento, desenvolvimento e reparação dos tecidos, bem como acelera a regeneração óssea por meio de quimiotaxia, proliferação e diferenciação celular de células mesenquimais, tal qual indução das células osteogênicas. Concluíram com esta revisão bibliográfica que é evidente e muito significativo que o AH tem um papel importante e multifatorial no processo de cicatrização de feridas, com um processo semelhantes ao processo natural biológicos. Com tudo, o uso de biomaterial contendo o AH tem sido desenvolvido para tratamento de inúmeras condições inflamatórias, em várias especialidades, Assim, relatam que há a necessidade de estudos longitudinais tais como,

tempo de aplicação, quantidade e diferentes concentração do produto, para um melhor entendimento do efeito terapêutico.

Mota 2014, avaliou em uma revisão bibliográfica o potencial da utilização do ácido hialurônico(AH) como um coadjuvante ao tratamento não cirúrgico da doença periodontal, onde realizaram buscas nas bases de dados MedLine, B-on, Scopus e Google Acadêmico, no período de Outubro de 2013 a Abril de 2014, no qual resultaram 14 artigos. Por sua vez descreveram a doença periodontal definido e classificando, de saúde saudável onde os dentes são sustentados pelo ligamento periodontal, inserido na superfície externa da superfície externa da superfície radicular e no osso, seja na mandíbula ou maxila e suportado por tecido gengivais. Alguns fatores etiológicos são determinantes para agregação dos tecidos saudáveis, como a placa bacteriana, trauma oclusal, excesso nas restaurações, próteses mal adaptadas e com subcontorno e fatores intrínsecos. No qual promovem a gengivite e periodontite, que definiram gengivite uma condição inflamatória reversível que afeta somente tecidos moles que envolve o dentes, periodontite sendo uma doença crônica, com carácter inflamatório de forma irreversível, no qual afeta estruturas do dente, causada por microrganismos específicos. Alguns fatores auxiliam como stress, obesidade, fumo, álcool, osteoporose, gênero. Com isto, descreveram o AH um polissacarídeo presentes nos tecidos conjuntivos dos vertebrados e designados de glicosaminoglicano. Encontrado em 1934 pelos pesquisadores Karl Meyer e John Palmer, onde descobriram um elemento viscosos presente no humor vítreo de uma vaca. O AH é encontrado no cordão umbilical, no líquido sinovial, na pele, no corpo vítreo e ainda nos pulmões, rins, cérebro, músculos e em menores concentrações no fígado e plasma sanguíneos. No qual, o AH possui inúmeras propriedades anti-inflamatória por mecanismos moleculares de reparação tecidual e de cicatrização, no qual induzem a ativação de células inflamatórias, onde desempenham respostas imunológica. Descreveram

a propriedade química do AH como unidade repetida de ácido glucorónico-d e de N-acetil-d-glucosamina. A estrutura primária é formada por cadeia linear não ramificada com monossacarídeos alternados β 1,3 e β 1,4. A estrutura secundária formam por átomos de hidrogênio axiais com 8 grupos carbono – hidrogênio nos lados alterados da moléculas, estrutura terciária se formam pela origem na formação de folha β , como produto de agregação molecular, estabilizando as ligações de hidrogênio intermoleculares. Por sua vez descreveram as propriedades viscoelástico do AH, bem como uma substância que protege as células em sua superfície, de tal forma, que induzem as células a modificar os micro e os macro ambientes celulares. Relatam que o AH auxiliam contra a penetração de vírus e bactéria, no qual é de grande interesse no quesito da doenças periodontal. A capacidade do AH hidrocópia tem a capacidade de com 1 grama de Ah se liga até 6 litros de água, o que obtém função preenchedor, onde lubrifica e absorve choques. O polissacarídeo é um biomaterial totalmente biocompatível, sem fatores alergênicos ou reação imunogênico. No qual obtém a capacidade de efeito bacteriostático. Os autores descreveram a aplicabilidade do AH em clínica se da como a forma tópica de gel subgingival como agente antimicrobacteriano, promove cicatrização de tecidos e lesões traumáticas, minimiza recessões gengivais no pós cirúrgicos, promove a regeneração óssea em defeitos ósseos causados pelas periodontia, Enxerto autólogo de AH para aumento gengival na cirurgia mucogengival, como um biomaterial para pesquisa em engenharia de tecidos. Concluíram que é necessário ensaios clínicos randomizados controlados, no qual possa confirmar e clarificar os resultados.

Awartani & Tatakis 2015, estudaram 9 pacientes adultos do curso de Odontologia da Universidades King Daud. Em 17 locais de região anterior, sendo 13 superior e 4 inferior. Usaram como critério de inclusão pacientes sistemicamente saudável, com pelo menos 1 sítio de deficiência de papila interdental, classe I ou classe II da perda de papila

interdental. Bem como, usaram como critério de exclusão pacientes tabagistas, lactantes, grávidas, indivíduos tomando medicação que alteram a função da gengiva, histórico de preenchimento injetável na gengiva e cirurgia periodontal nos últimos 12 meses. Assinaram um termo de consentimento e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética. Os autores informaram aos pacientes sobre a necessidade da higiene bucal, Logo após aos mesmos obtiveram moldes com alginato dos pacientes, para confecção de moldes em gesso. Fotografaram clinicamente os sítios afetados. Por fim os pacientes receberam anestesia local, em seguida cerca de 0,2 ml do gel de ácido hialurônico(AH), onde injetaram diretamente ao meio da papila, sendo 2-3 milímetros apicalmente para a ponta da papila, logo em seguida massagearam área durante 1 minuto, este processo foi repetido ao 21º dia e ao 42º dia. Após a cada aplicação os pesquisadores orientaram o pós operatório para os pacientes não escovarem a região e devem usar escovas macias durante 24 horas, No qual após 2 semanas a higiene bucal voltaram a rotina normal. Fotografaram clinicamente no período de 4 e 6 meses após a 1 aplicação. Relataram que todos os procedimentos foram realizados por um único operador. Entretanto, padronizaram as fotos com uma posição de cabeça do paciente, respeitando plano de Frank Fort. No qual, utilizaram para medir a área da papila, através de um software(NIH image software J). Avaliaram as papilas individualmente e as estatísticas descritivas foram calculados e apresentados como resultados médio de desvio padrão e mediana. Com tudo, resultaram dos 17 sítios, 4 sítios superiores apresentavam deficiência de papila e foram classificados como classe II e 13 sítios com classe I. Os pesquisadores observaram nos locais das aplicações com gel de AH inchaços, sensibilidades nos 2 a 3 dias após as aplicações. Observaram com bastante relevância que no inicio até 4 a 6 meses uma redução da deficiência da papila interdental de 62% de deficiência caiu para 41%. Aos 4 meses 13 locais obtiveram redução do triangulo negro de 50%, sendo 2 destes sítios um total

preenchimento da deficiência da papila interdental, enquanto que 6 meses este completo preenchimento não ocorria nos outros sítios. Os autores relataram a satisfação ou não dos pacientes ao tratamento, sendo que 2 dos pacientes do estudo relataram insatisfação com procedimento, devido a desconforto durante a primeira semana de pós operatório e dor, enquanto a metade dos pacientes relataram desconforto na primeira injeção, outra metade relataram não observarem diferença, serem todos iguais, sem distinção de mais ou menos. Avaliaram que todos os paciente relataram satisfação visual com o resultado o estudo, pelo triangulo negro ter sido preenchido, mas somente 66% dos entrevistados do estudo participariam novamente do estudo se houvesse necessidade. Com tudo, concluíram que a utilização do biomaterial de AH injetável para tratamento de preenchimento de papila interdental foi pouco eficaz do que se esperava para os pesquisadores, isto quando avaliada até 6 meses. Relataram ser de suma importância mais estudo a longo prazo para determinar protocolos de aplicação não existente hoje em dia na literatura, períodos de tempo e estabilidade do biomaterial nos tecidos, para podermos designar sucesso ou insucesso do AH em papila interdental.

Lee et al. 2016, estudaram 10 pacientes, incluindo 4 do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com idades de 27 a 35 anos, do Hospital Dental University Chosun. Os pesquisadores submeteram todos do estudo a assinar o Termo de consentimento livre e esclarecido. Estudaram 43 sítios de deficiência da papila interdental na região anterior da maxila. Os critério de inclusão para os autores, foram, deficiência de pelo menos 1 sítio da papila interdental, com presença de um ponto de contato entre os dentes adjacentes na região anterior da maxila, os critérios de exclusão foram grávidas, paciente que estão em tratamento ortodôntico na região de maxila. Durante a primeira visita dos pacientes uma impressão maxilar foi feita pelos pesquisadores para confecção do modelo de estudo e logo após, foram feitas fotos com modelos da maxila. No modelo foram colocados cilindros

brancos pintados com uma listra de marrom e prensados, para que todos os cilindros estivessem na mesma posição. Foram obtidas fotos iniciais antes dos procedimentos. Utilizaram gel injetável de ácido hialurônico(AH) da marca comercial Teosyal Pure sense Global Action VR, Teoxane, Genebra, Suíça. Utilizaram um volume de 0,002cc em uma única aplicação com um dispositivo(Celtick VR, Hyundal Mediteck, Wonju,Correia). Usaram uma agulha de 30G(Jungrim Médica, Seul, Correia do Sul). A punção ao tecido foram feita com agulha à 45 graus em uma área de 2-3mm abaixo da ponta da papila interdental. Introduziram o bísel para baixo até introduzir no tecido conjuntivo, logo após foi modelado com uma gaze em direção a borda incisiva, no qual este procedimento foi repetido 5 vezes durante intervalo de 3 sessão. Foram tiradas fotos durante cada procedimento e fotografias finais logo após 6 meses após a aplicação de gel de AH inicial. Utilizaram um programa de imagem(Adobe Photoshop CSSUR, San José, EUA) para medições em pixels das fotografia tiradas pelos pesquisadores. Onde os valores eram calculados se baseando em pixels, onde ajustaram o contraste da fotografia para garantir as fronteiras do triangulo negro, o comprimento físico da imagem. A parte do triangulo negro que foi medida foram demarcada na imagem e sua área, altura e largura, no qual foram convertidos em milímetros. As medidas foram obtidas por um mesmo individuo, que desconhecia do estudo. Os valores obtidos inicialmente foram calculados a partir de medições para cada aplicação, em seguida calculou – se a taxa de reconstrução da papila interdental (IPRR) para determinar os resultados do gel de AH injetável. A reconstrução da papila interdental foi concebida com a variação o percentual da área do triangulo negro. Realizaram analise dos dados através de um software, por tanto analisaram os casos sem nenhuma evidência visual clínica do triangulo negro classificaram em grupo completa reconstrução da papila interdental(CIPR), casos com evidência visual clínica foram designadas como grupo parcial reconstrução da papila interdental(PIPR). Subdividiram o

grupo CIPR em 4 subgrupo com base na 1,2,3,4,5 aplicação, Logo depois os valores de altura da papila interdental, largura e área do triangulo negro foram retirados após a analise inicial de cada variável e o numero de aplicação foram analisados no teste de Janckheere – Terpstra. Alteração do grupo IPRR e PIPR foram avaliado por um teste de Wilcoxon. Usaram área, altura e largura do triangulo negro, os valores iniciais obtidos foram de 0,25mm, 1,0 e 0,5mm. O estudo resultou de 29 sítios, 14 sítios apresentam 96% de reconstrução da papila interdental(IPRR). Relataram que a largura do triangulo negro foram e 0,20mm,0,71 e 0,32, no qual observaram uma redução da área do triangulo negro e da altura do triangulo negro. Além disto casa local mostrou uma reconstrução da papila interdental de 92,5%. Mostraram que CIPR estava presente em 29 dos 43 sítios, PIRP estava presente em 14 dos 43 sítios, no qual mostraram uma diferença significativa na área, largura e altura do triângulo negro, bem como reconstrução largura do triangulo(BTA), No grupo IPRR mostraram o numero de aplicações está relacionado com o aumento significativo na IPRR, no qual o aumento foi mostrado uma diminuição para cada intervalo de tratamento. Os pesquisadores citaram vários autores que incluíram fotografias clínicas para obter medidas e valores em suas pesquisas, no qual os resultados são extremamente confiáveis. E concluíram que a reconstrução completa da papila interdental foi possível na maioria dos casos do estudo. Mostraram que o gel de AH poder ser uma ação viável no tratamento de deficiência da papila interdental em pequena áreas.

3.Proposição

3.1 Objetivo Geral

Realizar uma busca na literatura e apresentar os resultados sobre a aplicabilidade do ácido hialurônico (AH) como material de preenchimento de papila interproximal.

3.2 Objetivos Específicos:

1. Aplicabilidade do ácido hialurônico na odontologia: indicações atuais.
2. Verificar a existência de um protocolo clínico no uso do AH para aumento de volume tecidual.
3. Buscar uma casuística de referência para uso na elaboração de um estudo clínico prospectivo com o AH como material de preenchimento de papila interdental.

4. Material e Método

De forma a tentarmos responder à questão se existem renegeração da papila interdental, através da utilização do ácido hialurônico, foi realizada uma pesquisa, entre Julho de 2014 e fevereiro de 2016, nas bases de dados em literatura médica e odontológica nacional e internacional: *Pubmed, Scopus, Ebsco e Google Schollar*.

A pesquisa inicialmente foi na biblioteca do ILAPEO – Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico, seguindo uma pesquisa bibliografia *online*, nos sites de buscas supracitados. As palavras utilizadas foram: *hyaluronic acid, hyaluronan, acid hyaluronic injection, odontology, gingivitis, periodontal healing, periodontal disease, periodontal treatment, dental implants, classification, definition, gingival papilla*.

Como estratégia de busca, foram avaliados artigos publicados em ingles e português.

A seleção dos estudos procedeu de acordo com a sequencia seguinte:

- 1) Avaliação dos títulos dos artigos identificados através da aplicação das estratégias de busca;
- 2) Avaliação dos resumos;
- 3) Leitura integral dos artigos cujos resumos sugeriam o tema da revisão de literature.

5. Artigo Científico

Avaliação do potencial do ácido hialurônico em regenerar papila gengival. Revisão de Literatura.

Danielle Scanagatta de Oliveira ¹

Luis Eduardo Marques Padovan ²

¹Aluna do Curso de Mestrado em Implantodontia, Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico – ILAPEO – Curitiba, Paraná, Brasil.

² Professor no mestrado em Implantodontia, Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico – ILAPEO – Curitiba, Paraná, Brasil.

Autor Correspondente:

Danielle Scanagatta de Oliveira

R: Dr Leopoldo Guimarães da Cunha, 1000 Oficinas

84035300 – Ponta Grossa – PR

dradanielle@leclassicodontologia.com.br

Introdução

A importância da papila interdental para fins estéticos estimula profissionais a buscar técnicas para evitar a perda da mesma, levando ao desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos. Com tudo, por se tratar de uma região extremamente sensível a manipulação tecidual, a previsibilidade nem sempre é favorável, assim, o uso de materiais ou técnicas menos invasivas representam uma necessidade frente a essa exigência estética atual (AWARTANI & TATAKIS 2015).

A importância da papila interdental para fins estéticos, vêm estimulando os profissionais a busca de técnicas para evitar a perda da mesma, levando ao desenvolvimento de procedimentos não cirúrgico e cirúrgico invasivo. Com tudo, apesar da elegância de técnicas cirúrgicas, a mesma não oferta previsibilidade dos tecidos, havendo se a necessidade de algo que suprisse a exigência estética, cada vez mais incessante e previsível (AWARTANI & TATAKIS 2015).

Com vista em tal exigência, alguns materiais já empregados com outras finalidades, vem sendo utilizados como preenchedores objetivando o aumento de volume tecidual, como o ácido hialurônico(AH), que neste caso, representa uma promessa no tratamento da regeneração de papila proximal (AWARTANI & TATAKIS 2015).

O ácido hialurônico(AH) apresenta se como um dos principais componentes da matriz do ligamento periodontal, obtendo funções na migração, adesão e na proliferação celular, Com tudo, vem sendo estudado como marcador inflamatório do fluido crevicular gengival (FCG) e como fator de reparação, de crescimento e de desenvolvimento (DAHIYA & KAMAL 2013).

O AH é um polissacarídeo(glicosaminoglicano), alto peso molecular, que consiste em polímero de repetições de dissacarídeo de N-acetilglucosamina e ácido glucorónico, com milhões de moléculas de açúcar. O AH está presente nos tecidos do corpo humano, tais como cartilagem, pele, humor vítreo. Responsável por várias propriedades estruturais dos tecidos, como um componente na matriz extracelular, al como está envolto na sinalizaçãocelular. O gel de AH tem a capacidade de se ligar a água e promover um efeito volumoso nos tecidos. Sua concentração de AH promove sua viscosidade, na qual torna – se lubrificante ideal no meio biomédico (ATTENELLO & MAAS 2015; FAKHARI et al. 2013).

Sua modificação química(cross link) do AH, determina a absorção mais lenta ou mais rápida, devido a diminuição de solubilidade.Tal produto de AH é extraído pela indústria biomédica através de fontes bacterianas ou animais.

O objetivo desta revisão da literatura foi apresentar resultados sobre a aplicabilidade do ácido hialurônico (AH) como material de preenchimento de papila interproximal.

Material e Método

De forma a tentarmos responder à questão se existem renegeração da papila interdental, através da utilização do ácido hialurônico, foi realizada uma pesquisa, entre Julho de 2014 e fevereiro de 2016, nas bases de dados em literatura médica e odontológica nacional e internacional: *Pubmed, Scopus, Ebsco e Google Schollar*.

A pesquisa inicialmente foi na biblioteca do ILAPEO – Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico, seguindo uma pesquisa bibliografia *online*, nos sites de buscas supracitados. As palavras utilizadas foram: *hyaluronic acid, hyaluronan,acid hyaluronic injection, odontology, gingivitis, periodontal healing, periodontal disease,*

periodontal treatment, dental implants, classification, definition, gingival papilla.

Como estratégia de busca, foram avaliados artigos publicados em inglês e português.

A seleção dos estudos procedeu de acordo com a sequência seguinte:

1) Avaliação dos títulos dos artigos identificados através da aplicação das estratégias de busca; 2) Avaliação dos resumos; 3) Leitura integral dos artigos cujos resumos sugeriam o tema da revisão de literatura.

Resultados

Tarnow et al. 1992, analisaram um fator significativo, a distância da base da área do ponto de contato até a crista do osso alveolar em 288 sítios, sendo 99 sítios em região anterior, 99 em regiões de pré-molares e 90 em regiões de molares. Em 30 pacientes selecionados. Usaram uma sonda periodontal e utilizaram a marcação de William para os sítios. Os pacientes foram submetidos a raspagem por 2 – 8 semanas antes das medições iniciais. Determinaram a presença ou ausência da papila visualmente ao início. Submeteram os pacientes a anestesia local e logo após a sonda periodontal foi inserida verticalmente, do ponto de contato até a crista do osso alveolar. No qual resultaram, a distância a partir da base do ponto de contato para a crista do osso alveolar foi de 3,4 e 5 milímetros, no qual a papila estava 100% das vezes presente, Mas quando essa medida era dada como 7,8 e 9 milímetros a papila foi deficiente a maioria do tempo. Notaram que 6 milímetros a papila estava presente a metade do tempo. Os autores descobriram que destes 288 sítios 66 tiveram restaurações proximais adjacentes. E concluíram que investigações futuras com mais estudos clínicos são necessários como indicativo de outras variáveis.

Nordland & Tarnow 1998, propuseram em sistema de classificação para perda de altura de papila interdental, no qual relataram que muitas vezes a perda da papila interdental seja uma seqüela da patologia periodontal, onde, muitas vezes a deficiência da

papila interdental cria preocupações e desconfortos aos pacientes tratados. O sistema que propuseram utiliza 3 marcos anatômicos para ser identificado, sendo portanto: 1. Contato interdental, 2. A extensão mais apical da junção ceto esmalte(JCE). Assim, classificaram como normal- a papila que preenche todo o espaço da ameia interdental, Classe I- quando a extremidade da papila interdental estiver localizada entre o ponto de contato proximal e a nível de JCE na superfície proximal do dente, Classe II- a ponta da papila interdental encontra-se apicalmente ou a nível de JCE interproximal visível, coranalmente mas para apical, Classe III- A ponta da papila interdental está a nível e apical a JCE na vestibular. Os autores descreveram a classificação através de estruturas anatômicas fáceis, para que avaliam o grau progressivo da perda de papila interdental. Relatam que esta classificação ajudará a comunicação entre médicos e pesquisadores.

Pistorius et al. 2005 estudaram 60 pacientes voluntários, sendo eles 30 homens e 30 mulheres, com idades de 30 a 45 anos, No qual os dividiram em dois grupos, grupo teste, que continham 20 homens e 20 mulheres que seriam submetido ao uso de ácido hialurônico(AH) e um grupo controle que eram composto por 10 homens e 10 mulheres. Excluíram do estudo pacientes gestante, fumantes, pacientes que continham doenças sistêmicas e paciente que estavam fazendo uso de antibiótico nos últimos 6 meses. Perceberam que todos os pacientes do estudo continham gengivite, mas nenhum apresentavam periodontite. Entre tanto submeteram os pacientes a sondagem em 6 locais de todos os dentes que estudaram para excluir doenças periodontais que não fosse gengivite. Usaram no estudo o biomaterial de AH da marca comercial Gengigel®, Merz Dental, que é extraído através de biotecnicamente. Aplicaram o gel de AH através de uma pulverização intra oral contendo 50ml, no qual o gel de Ah continha alto peso molecular de aproximadamente 106 Da. Orientaram os pacientes dos dois grupos a não alterarem seus hábitos alimentares e sua higiene oral durante o estudo. Os pacientes do grupo teste

manejaram o spray de AH diretamente na cavidade bucal, sendo que, eram aplicado no 1° e 4° quadrante diretamente em toda extremidade, e o 2° e 3° quadrante era aplicado na vestibular, outro jato de AH era aplicado também na vestibular para frente do dente e logo após a este processo aplicaram em todos os 4 quadrante como um todo. Os pacientes foram orientados pelos pesquisadores a repetir este processo 5 vezes ao dia e logo após de cada processo enxaguar a boca sutilmente e cuspir a solução restante, em um período de 5 a 10 segundos da aplicação. Submeteram o grupo teste a este processo por 7 dias. O grupo controle não usou solução placebo, mas no decorrer dos estudos foram avaliados 3 vezes sendo, tempo inicial(T1), exame após 3 a 4 dias (T2), e ao intervalo de T1 para 3° e última nomeação(T3) foi de 7 dias. Obtiveram os resultados do grupo teste a um valor de índice CPO-D, registrado no início do estudo(T1) que foi de 12,5 ou 6,7%, no grupo controle foi de 12,1 ou 7,3%. Valores obtidos por API foram de 83 ou 18,6% no grupo teste e grupo controle 80,4 ou 23,1%. Valores de SBI do grupo teste de 72,9 ou 20% e grupo controle 68,0 ou 21,9%. Onde observaram que o grupo controle não obteve melhoras clínicas. No qual houve uma redução de 22,5% durante o intervalo de T1 e T2 e uma redução de 32,2% de T1 e T3. Os autores questionaram os pacientes ao final do estudo no qual relataram o que observaram do estudo, onde foi relatado pelos pacientes unanimamente que observaram pontos de melhoras positivamente e 1 paciente somente relatou que o gosto do produto era doce demasiadamente. Relataram ter observado que o resultado do AH inicia – se após 3 a 4 dias após o inicia do tratamento. Não houve diminuição da placa bacteriana, por tanto o aumento do parâmetro de inflamação não foi baseado em redução da placa bacteriana. Ao final os autores descrevem que o AH em spray demonstrou ser um adjuvante muito útil no tratamento de gengivite. No qual, necessita – se mais estudos clínicos longitudinais para determinar sucesso.

Pelegrine et al. 2006, relataram em um caso clínico, Uma paciente do sexo feminino de 42 anos, onde apresentava perda da papila interdental nos dentes 12 e 13. No qual relataram a queixa da paciente pela falta estética e fonética desta área, além da sensibilidade dentinaria. Clinicamente observaram a ausência de quadro inflamatório e bolsas periodontais no local, mas observaram a extrusão do elemento 12. No qual, na radiografia encontraram reabsorção da crista interproximal. Entretanto sugeriram a paciente uma reconstrução cirúrgica associada a uma procedimento restaurador. Optaram pela técnica cirúrgicas de incisão de meia lua, 3milímetros apicalmente à base da papila palatina. Usaram posteriormente um retalho dividido que foi confeccionado no sentido coronal até a altura da base da papila, onde através deste ponto procederam um rebatimento do retalho de espessura total para a vestibular, aproximadamente 3 milímetros apicalmente da crista óssea. Logo após este processo realizaram um retalho dividido até a altura da junção mucogengival. Com isto foram deslocado para vestibular toda papila gengival palatina. Portanto, iniciaram a remoção do enxerto de tecido conjuntivo subepitelial da região de palato, na área de pré-molar e mesial de 1 molar, através da incisal linear. Colocaram o enxerto posicionado no leito receptor, onde a parte dobrada do mesmo ficassem posicionada sobre a região interproximal, por vestibular. Observaram que além da deficiência da papila a região interproximal apresentava com deficiência de volume no sentido vestibulo-lingual. Suturaram o enxerto no periósteo e o tecido palatino, rebatido para vestibular, reposicionaram e suturaram. Após 10 dias analisaram que o ganho era considerável de tecido papilar. Os autores após 3 meses da cirurgia periodontal confeccionaram restaurações em resina composta interproximais. Usaram todo condicionamento e adesão no esmalte para confecção das restaurações adesivas, usaram polimento e acabamento final, afim de removerem excessos. Logo após 6 meses avaliaram e os resultados se obtinham estável. Os pesquisadores discutiram a principal causa da

perda da papila interdental, que relataram ser a doença periodontal. Mas também relatam fatores relacionado com a deficiência da papila interdental, como trauma escovação inadequada entre outros. Relataram que existe várias técnicas sendo propostas para regeneração da papila interdental, mas ainda as técnicas tem suas limitações e não obtém previsibilidade. Com tudo, concluíram que a deficiência de papila interdental é uma dos maiores desafios da Odontologia. No qual necessitamos de mais estudo clínicos controlados para obtermos resultados previsível.

Becker et al. 2010, desenharam um estudo piloto, onde analisaram 11 paciente, sendo 7 mulheres e 4 homens, com idade média de 55,8 anos, com 14 sítios tratados, sendo que 2 pacientes necessitaram o tratamento em mais de 2 sítios, onde haviam deficiência em papilas dos dentes naturais ou com implantes. Os autores questionaram todos os participantes que o estudo era precursor e nunca havia sido feito nenhum estudo antes, informaram todo desenho do estudo e relataram que o material a se usado no estudo era aprovado pela FDA(Food Drug Administration), os participantes assinaram TCLE(Termo de Consentimento Livre e Esclarecido). Fotografaram os sítios da doença inicialmente ao tratamento perpendicularmente e não usaram nenhum dispositivo de alinhamento ou padronização. Utilizaram nos sítios a serem tratados anestésicos locais de curta duração e com uma agulha 23G inseriram ácido hialurônico(AH) manualmente, em uma quantia menor que 0,2ml, em uma região de 2-3mm apical a ponta da papila. Seringas individuais foram usadas e lacradas após o uso com identificação de cada paciente e mantidas refrigerada para futuras aplicações, as agulhas usadas foram descartadas. Os Autores analisaram de 3 em 3 semana os participantes da pesquisa e repetiram 3 vezes este mesmo processo, a cada visita dos participantes foram fotografados. Foram submetido a analise no período de 6 a 25 meses após a aplicação de gel de AH inicial. Ao final do estudo foram submetidos os slides fotográficos a um consultor externo para analise das alterações e

medições fotográficas iniciais e finais. Utilizaram para as análises um programa de computador que media os pixels entre os sítios tratados. Primeiramente foram transportadas as fotos a um processador e editor de imagem – Manipulation Progran, onde alteraram o contraste da foto, sendo correspondente a área mais escura a papila faltante e as demais áreas brancas. Um programa de software foi quem contava os pixels em preto, onde a foto inicial foi contabilizada a quantidade de pixels inicial. Obtiveram referências de distâncias sendo, a largura da mesial e distal do incisivo central e a distância entre as marcas na imagem, onde usaram para cada paciente medindo os dentes adjacentes e o local tratado. Utilizaram uma formula para determinar a porcentagem de alterações no espaço entre exame negativo inicial e final. Resultaram no estudo 2 locais de implante e 1 local adjacente aa 1 dente, onde obtiveram sucesso de 100%; 7 locais tiveram um sucesso de melhoria entre 94 a 97%; 3 locais resultaram na melhoria de 76 a 88%; 1 local adjacente a 1 implante obtiveram 57% de melhoria. Dos 14 locais, 8 locais necessitaram 2 injeções e 6 necessitaram 3 tratamentos. Os autores relataram que o estudo é pioneiro no processo de avaliação minimamente invasiva para regenerar papila interdental. Discutiram que dentre outros processos usados na tentativa de regeneração papilar o uso de AH injetável é um processo seguro. Onde concluíram que os resultados são extremamente animadores e encorajadores, onde o uso de gel de AH injetável pode melhorar deficiência papilares, mas os autores relataram a necessidade de estudos clínicos controlados.

Gontiya & Galgali 2012, Analisaram em um estudo controle randomizado os resultados clínicos e histológicos de aplicação clínica subgengival, onde submeteram 20 pacientes do departamento de periodontia de Bangolore. Os pacientes tinham idade entre 25 a 55anos e os estudaram estes paciente entre 7 de setembro de 2008 à 20 de Outubro de 2009. No qual, 6 pacientes dos 20 selecionados apresentavam periodontite crônica, num total de 120 sítios. Os pacientes assinaram um tenho de consentimento antes de iniciar os

estudo. O critério de inclusão dos autores foram pacientes com profundidade de bolsa periodontal maior que 5mm, gengiva inserida adequada. Os critérios de exclusão foram pacientes descompensados sistemicamente e pacientes com uso de antibiótico e anti-inflamatório durante o estudo. No primeiro contato dos pacientes os pesquisadores avaliaram os parâmetros clínicos, traçados por uma escala supragengival. Logo após foram realizados alisamento radicular(RAR) nos sítios a ser estudados com curetas, ultrassons e até mesmo com instrumentos lisos e duros como explorador. Com tudo, receberam no sítio de tratamento em uma seringa com uma agulha com grande calibre a introdução do gel de AH á 0,2%(Gengigel®), introduziram subgengival até a profundidade total da bolsa periodontal, onde a agulha chegava. O indústria Gengigel®, extrai o AH através do processo de biotecnologia e não extraído de animal. Repetiram o processo de aplicação nos sítios no final da 1º, 2º e 3º semana, na 4º semana parâmetros clínicos foram avaliados e registrados. Obtiveram também uma análise através de biópsia gengival, contendo um tamanho de matéria de 1mm a 1,5mm. As amostrar foram obtidas pelos pesquisadores e inseridas em bloco de parafina, logo após coradas com hematoxilina e eosina para exame em microscópio de luz. Classificaram o infiltrado inflamatório como ausente quando nenhum doa 10 campos apresentavam células inflamatórias, ligeira, quando 5 campos apresentavam células inflamatórias que ocupavam menos que 50% do campo, moderada, quando o campo apresentava mais de 50% e intenso, quando todos os 10 campos estudados apresentavam células inflamatórias que ocupavam mais que 90%. Os pesquisadores pediram aos pacientes do estudos retornarem na 6º e 12º semana para novas avaliações clínicas dos sítios tratados. Após obterem os resultados, mandaram para análise estatística. No qual resultaram que GI média nos sítios no inicios do estudo foi de 2,2 ou 0,07%, enquanto nos locais experimentaos foi de 2,04 ou 0,09%. Avaliaram GT controle que reduziu desde o início até 4, 6 e 12 semana, na média de 37,11%, 40,20% e 41,24%.

Nos locais experimentais na 4, 6 e 12 semana foram 47,37%, 54,38% e 56,14%. O GI da 4 semana no sítio controle foi de 1,27 ou 0,99% e no experimental 1,07 ou 0,23%. Na 12 semana DT nos sítios controle 1,19 ou 0,24% e sítios experimentais 0,89 ou 0,21% O BI reduziu na 4, 6 e 12 semanas 87,5%, 94,64%, 98,21%. No histológico observaram infiltrado inflamatório tanto no sítios controle, quanto no sítio experimental. No qual, eram 33,3% do sítio controle e 71,4% no sítio experimental de infiltrado inflamatórios. Entretanto, no grupo controle cerca de 66,7% e no sítio experimental 38,6% de infiltrados moderados. Descrevem os autores que o tratamento subgingival é crítico e muitas vezes a eliminação de patógenos periodontais e redução da inflamação periodontal são ineficiente, especialmente quando as bolsas periodontais são superiores a 5mm de comprimento. Avaliaram que o AH é evidente que aumenta o benefício clínico e microbiano das doenças periodontais, tal qual o AH está dentro da matriz extracelular e inibi o estado de diferenciação de várias células progenitoras mesenquimais e participam diretamente da agregação celular, no qual, este processo é induzido pela matriz celular, senso suportado e diferenciado por inúmeras proteínas de ligação ao AH. Relatam que o AH tem função de lubrificação de articulação e nos tecidos, através de sua propriedade reológica. No entanto, soluções concentradas de AH tem propriedades viscoelástica. Ao final descrevem que o AH nos tecido periodontal mostrou um biomaterial bioadesivo , e que melhora parâmetros gengivais, onde auxiliam no processo de regressão da lesão periodontal.

Oliveira et al. 2012, relataram em uma revisão de literatura a anatomia e morfologia da papila interproximal e apresentaram algumas opções e tratamento para regeneração da papila interproximal. Descreveram neste estudo que a perda da papila é causada pela falta da estrutura óssea alveolar, no qual está deficiência trás problemas estéticos, funcionais e fonéticos. Entretanto, a morfologia e anatomia da papila interdental, como um espaço físico presente entre dois dentes adjacentes, e com sua forma e volume é

determinada pela morfologia dos dentes. O tecido que envolve a papila interdental ou gengival se nomina tecido conjuntivo denso coberto por epitélio oral, pode ser influenciada pela altura do osso alveolar, bem como a distância entre dentes e ponto de contato, Descrevem que a papila interdental na áreas de dentes incisivos tem uma forma piramidal, com sua ponta para baixo do ponto de contato, na região posterior a forma é mais larga com área côncava em forma de cela ou área de COL. No entanto, a crista óssea que determina a posição da papila e extensão do ponto de contato dos dentes adjacentes, e não queratinizado/paraqueratinizado composto por epitélio estratificado. O ponto de contato nos dentes incisivos centrais superiores está alojado no terço incisal da face vestibular, no qual, entre os incisivos centrais, o ponto de contato sobre o incisivo lateral superior está localizado ao meio dos dentes incisivos lateral e canino no terço apical. Entretanto relatam que a papila mais visível está localizada sobre incisivo central superior, no qual sua deficiência provoca sérios problemas estéticos. E sendo difícil de ser reconstituída. Descrevem que espaços maiores que 3 mm é considerado deficiência estética. No qual, o espaço negro gengival é definido pela distância da de deficiência ou perda da papila interdental, Relatam que a perda da papila interdental se da por fatores multifatorial, como doença periodontal, trauma, angulação das raízes, coroas com subcontorno e restaurações . Descrevem a perda da papila interdental no tratamento de implantes dentários, sendo a grande chance de deficiência da papila, devido o aumento da distância entre o ponto de contato para crista alveolar. Para que seja preservado a papila. Entretanto, para que se mantenha a papila interimplantar deve se manter a distância do ponto de contato ao nível do osso alveolar igual ou inferior 5mm. No qual, áreas com dois implantes um ao lado do outro, são mais acentuadas a chances de deficiência da papila, devido a ausência de tecido moles de 1 a 2mm, onde o espaço biológico em torno do pilar. Relatam ao final que o biótipo gengival fico são mais susceptível a ter perda da papila, pois o biótipo gengival

grosso tem melhor suprimento vascular no tecido onde por sua vez recupera com maior facilidade. E concluíram que a deficiência da papila interproximal é multifatorial. Os autores acreditam que para melhor diagnosticar os fatores etiológicos, é necessário um planejamento adequado. Acreditam que é necessário ,ais estudos clínicos para recomendar técnicas clínicas.

Fakhari et al. 2013, estudaram em diferentes nanoparticulas o ácido hialurônico(AH), com dois pesos moleculares diferentes, sendo 17K Da e 1500K Da. Submeteram as nanoparticulas a sintetização com base nas cadeia de polímeros de ligações cruzadas através dos seus grupos carbóximo e ao final da sintetização as nanoparticulas foram secas por congelamento, e o pó seco foi armazenado a - 20° C. Utilizaram um instrumento Zetapos para medir o tamanho da partícula. As nanoparticulas foram dispensas em água desionizadas a uma concentração de 2mg/L, logo após 3ml da suspensão foi colocada na grelha, secas para que reduza a espessura da película. Os autores transportaram a rede para azoto liquido durante o armazenamento. Avaliaram o cross link, através da analise de nanoparticula fabricada com ácido trinitrobenzeno sulfônico(TNBS), no qual permito a quantificação de di-hidrazida de ácido adípico. Submeteram inúmeras formulações diferentes com concentrações diferentes para avaliar a viscosidade e viscoelasticidade da suspensão de nanoparticula de AH. Onde os autores encontraram que as partículas a partir de 17K Da, o AH eram maiores do que as nanoparticulas feitas a partir de 1500K Da. O potencial zeta não dependia do peso molecular do AH. Determinaram a forma da nanoparticula de AH aproximadamente esférica, para qualquer seja seu peso molecular, seja ele 17K da ou 1500 K Da. No que se refere a velocidade da onda os autores mostraram que a nanoparticula de 17K Da de AH é significativamente menor em comparação a de 1500K Da, no qual indica maior compressividade. Avaliaram o aumento de concentração de nanoparticulas de AH para modificar a viscosidade e

viscoelasticidade de um viscosuplemento, no que resultou que grandes concentração de nanopartícula de AH resultam em redução da viscosidade e viscoelasticidade. O viscosidade de 1500K Da foi menor quando comparada a de um viscosuplemento. Portanto as nanopartículas de AH podem ser utilizadas como suspensões puras ou com aditivos para que ocorra modificação na viscosidade e viscoelasticidade.

Dahiya & Kamal 2013, Pesquisaram através de uma revisão bibliografia, 89 artigos da base de dados Pubmed/Medline, com palavras chaves ácido hialurônico(AH) e doença periodontal, AH e gengivite. No qual foram selecionados 22 artigos com alta relevância, Objetivaram em discutir as propriedades físico, químicas e bioquimicamente do uso de AH terapêutico. Descrevem que AH é um polissacarídeo linear de ocorrência natural na matriz extracelular dos tecidos conjuntivos, fluido sinovial e vários outros tecidos. O AH possuem funções fisiológicas e estruturais, como a interação celular e extracelular, interações com fatores de crescimento, regulação da pressão osmótica e lubrificação dos tecidos, no qual estas funções auxiliam na manutenção da integridade estrutural e hemostática do tecido. Relatam que inúmeros estudos sobre a propriedade físico/química e o papel fisiológico do AH em humanos são usados para demonstrar que é um biomaterial ideal para aplicações cosmética, farmacêutica e medicinais. Descrevem que estudos clínicos iniciam na Odontologia através dos pesquisadores Pragnacco e Vangelisti em 1997 onde mostraram o AH como anti-inflamatório, antibacteriano e antiedematoso efeitos benéficos para doenças periodontais. Relataram que a estrutura química do AH é composta por unidade de ácido d-glucorónico e N-acetil-d-glucosamina. A estrutura primária do AH é composta por uma cadeia linear não ramificada com monossacarídeos ligadas em conjunto por meios alterados β 1,3 e ligações glicosídeas β 1,4. Dentro da estrutura secundária átomos de hidrogénio , 8 grupos alternados de moléculas de carbo-hidrogénio. Essas manchashidrofóbica energeticamente auxiliam a formação da estrutura terciária β , um

resultado de união de moléculas, A estrutura terciária é estabilizada pelas presenças de ligações de hidrogênio intermoleculares. Relatam que o AH é encontrado em quase todos vertebrados com mais abundância na matriz extracelular dos tecidos moles, como cordão umbilical, líquido sinovial, pele e menor concentração no sangue. Na pele o AH contém a função de proteção, no qual serve para estabilizar e absorver choque. No qual obtemos 5g de AH na pele, cerca de 1/3 da quantidade total de AH encontrada dentro de todos corpos humano. Entretanto descrevem que o AH é sintetizado na membrana plasmática por uma proteína ligada à membrana e produzido por fibroblastos na presença de endotoxinas. Identificaram o AH em todos tecidos periodontais, sendo particularmente provenientes nos tecidos não mineralizados como gengiva e ligamento periodontal, no qual, em menores concentrações nos tecidos mineralizados, como cemento e osso alveolar. O AH tem elevado peso molecular presente nos tecidos periodontais é sintetizado pela síntese de hialuronano (HAS). Enzimas como HAS1, HAS2, HAS3 são encontradas em várias células do tecido periodontais, incluindo fibroblastos e queratinócitos, gengiva no ligamento periodontal, cementoblastos em cemento e osteoblastos no osso alveolar. Relatam o metabolismo do AH ocorre na pele e articulações cerca de 20-30%, Nos tecidos ocorre por drenagem linfática ou corrente sanguínea e o restante é excretado pelas vias linfáticas, Ao chegar na corrente sanguínea cerca de 85-90% é excretado pelo fígado, 10% nos rins e apenas 1 a 2% excretado pela urina. O tempo de vida do AH é relatado pelos autores, no qual oscila de 1,3 a 3 dias, independente da via de eliminação. Descrevem a natureza hidrofóbica do AH, no qual é extremamente alta, sendo que quando é inserida a solução aquosa, ligações de hidrogênio ocorrem entre carboxil adjacentes e grupos N-acetil, entretanto esta característica permite que o AH obtenha maior rigidez e faz com que tenha grandes propriedades para reter água, Sendo que 1g de AH é capaz de reter até 6 litros de água, com função de volume, lubrificação, absorção de choque e exclusão de proteína. Os processos

regenerativos periodontais é auxiliado pelos processos de viscoelasticidade do AH, no qual descrevem que este processo mantém e protege a integridade dos tecidos, onde retardam a penetração do vírus e bactéria, sendo muito importante e essencial na doenças periodontais. Mostram que o AH tem efeito bacteriostático, sendo que promove redução da carga bacteriana no local da ferida, no qual relatam que o este processo é muito satisfatório no aspecto regenerativo. O AH tem propriedades para agir em cima das bactérias comumente encontradas em lesões gengivais, como a *Gregatibacter Octinomyetimcomitans*, *Provetella Oris* e *Staphylococcus Aureus*, no qual diminuindo a contaminação bacteriana e risco de infecções, onde descrevem que com isto promova regeneração previsível. Mostram que o AH tem propriedade de biocompatibilidade e não imunogênico, com isto resultou em aplicação clinicas, como suplementação de fluidos das articulações na artrite, auxiliam no processo oftálmico cirúrgicos, auxiliam em cicatrizes, tecido periodontais e tecidos ósseos. Descrevem, que a indústria biomédica extratíficam o biomaterial de AH por origem animal ou bacteriologicamente. Onde o produto de Ah contém Cross – Link, que serve obtenção de rigidez do gel e para maiores manipulações e aplicações do produto. O produto de AH são completamente biodegradável. Os autores relatam que o Ah tem propriedade antiedematoso, antioxidante. Citam algumas aplicações clínica do AH importantes, como, preenchimento dérmico, na dermatologia, aplicação para auxiliar a cicatrização de feridas, Tratamentos de osteoartrite do joelho e artrite reumatoide na ortopedia, tratamento de cataratas e xeroflamia na oftalmologia, aplicação na engenharia de tecidos e papel importante na doença periodontal. Os autores relatam o AH sendo componente essencial da matriz do ligamento periodontal e desempenha a adesão celular, a migração e a diferenciação pelas proteínas e receptores de superfícies celular, como a ligação CD44. No qual o AH é um marcador de inflamação no fluido crevicular gengival, tal como fatores de crescimento, desenvolvimento e reparação dos tecidos, bem

como acelera a regeneração óssea por meio de quimiotaxia, proliferação e diferenciação celular de células mesenquimais, tal qual indução das células osteogênicas. Concluíram com esta revisão bibliográfica que é evidente e muito significativo que o AH tem um papel importante e multifatorial no processo de cicatrização de feridas, com um processo semelhantes ao processo natural biológicos. Com tudo, o uso de biomaterial contendo o AH tem sido desenvolvido para tratamento de inúmeras condições inflamatórias, em várias especialidades, Assim, relatam que há a necessidade de estudos longitudinais tais como, tempo de aplicação, quantidade e diferentes concentração do produto, para um melhor entendimento do efeito terapêutico.

Mota 2014, avaliou em uma revisão bibliográfica o potencial da utilização do ácido hialurônico(AH) como um coadjuvante ao tratamento não cirúrgico da doença periodontal, onde realizaram buscas nas bases de dados MedLine, B-on, Scopus e Google Acadêmico, no período de Outubro de 2013 a Abril de 2014, no qual resultaram 14 artigos. Por sua vez descreveram a doença periodontal definido e classificando, de saúde saudável onde os dentes são sustentados pelo ligamento periodontal, inserido na superfície externa da superfície externa da superfície radicular e no osso, seja na mandíbula ou maxila e suportado por tecido gengivais. Alguns fatores etiológicos são determinantes para agregação dos tecidos saudáveis, como a placa bacteriana, trauma oclusal, excesso nas restaurações, próteses mal adaptadas e com subcontorno e fatores intrínsecos. No qual promovem a gengivite e periodontite, que definiram gengivite uma condição inflamatória reversível que afeta somente tecidos moles que envolve o dentes, periodontite sendo uma doença crônica, com carácter inflamatório de forma irreversível, no qual afeta estruturas do dente, causada por microrganismos específicos. Alguns fatores auxiliam como stress, obesidade, fumo, álcool, osteoporose, gênero. Com isto, descreveram o AH um polissacarídeo presentes nos tecidos conjuntivos dos vertebrados e designados de

glicosaminoglicano. Encontrado em 1934 pelos pesquisadores Karl Meyer e John Palmer, onde descobriram um elemento viscoso presente no humor vítreo de uma vaca. O AH é encontrado no cordão umbilical, no líquido sinovial, na pele, no corpo vítreo e ainda nos pulmões, rins, cérebro, músculos e em menores concentrações no fígado e plasma sanguíneos. No qual, o AH possui inúmeras propriedades anti-inflamatória por mecanismos moleculares de reparação tecidual e de cicatrização, no qual induzem a ativação de células inflamatórias, onde desempenham respostas imunológicas. Descreveram a propriedade química do AH como unidade repetida de ácido glucorônico-d e de N-acetil-d-glucosamina. A estrutura primária é formada por cadeia linear não ramificada com monossacarídeos alternados β 1,3 e β 1,4. A estrutura secundária forma por átomos de hidrogênio axiais com 8 grupos carbono – hidrogênio nos lados alterados da molécula, estrutura terciária se forma pela origem na formação de folha β , como produto de agregação molecular, estabilizando as ligações de hidrogênio intermoleculares. Por sua vez descreveram as propriedades viscoelásticas do AH, bem como uma substância que protege as células em sua superfície, de tal forma, que induzem as células a modificar os micro e os macro ambientes celulares. Relatam que o AH auxilia contra a penetração de vírus e bactéria, no qual é de grande interesse no quesito da doença periodontal. A capacidade do AH hidróscopia tem a capacidade de com 1 grama de Ah se liga até 6 litros de água, o que obtém função preenchedor, onde lubrifica e absorve choques. O polissacarídeo é um biomaterial totalmente biocompatível, sem fatores alergênicos ou reação imunogênica. No qual obtém a capacidade de efeito bacteriostático. Os autores descreveram a aplicabilidade do AH em clínica se dá como a forma tópica de gel subgingival como agente antimicrobiano, promove cicatrização de tecidos e lesões traumáticas, minimiza recessões gengivais no pós cirúrgicos, promove a regeneração óssea em defeitos ósseos causados pela periodontia, Enxerto autólogo de AH para aumento gengival na cirurgia

mucogengival, como um biomaterial para pesquisa em engenharia de tecidos. Concluíram que é necessário ensaios clínicos randomizados controlados, no qual possa confirmar e clarificar os resultados.

Awartani & Tatakis 2015, estudaram 9 pacientes adultos do curso de Odontologia da Universidades King Daud. Em 17 locais de região anterior, sendo 13 superior e 4 inferior. Usaram como critério de inclusão pacientes sistemicamente saudável, com pelo menos 1 sítio de deficiência de papila interdental, classe I ou classe II da perda de papila interdental. Bem como, usaram como critério de exclusão pacientes tabagistas, lactantes, grávidas, indivíduos tomando medicação que alteram a função da gengiva, histórico de preenchimento injetável na gengiva e cirurgia periodontal nos últimos 12 meses. Assinaram um termo de consentimento e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética. Os autores informaram aos pacientes sobre a necessidade da higiene bucal, Logo após aos mesmos obtiveram moldes com alginato dos pacientes, para confecção de moldes em gesso. Fotografaram clinicamente os sítios afetados. Por fim os pacientes receberam anestesia local, em seguida cerca de 0,2 ml do gel de ácido hialurônico(AH), onde injetaram diretamente ao meio da papila, sendo 2-3 milímetros apicalmente para a ponta da papila, logo em seguida massagearam área durante 1 minuto, este processo foi repetido ao 21° dia e ao 42° dia. Após a cada aplicação os pesquisadores orientaram o pós operatório para os pacientes não escovarem a região e devem usar escovas macias durante 24 horas, No qual após 2 semanas a higiene bucal voltaram a rotina normal. Fotografaram clinicamente no período de 4 e 6 meses após a 1 aplicação. Relataram que todos os procedimentos foram realizados por um único operador. Entretanto, padronizaram as fotos com uma posição de cabeça do paciente, respeitando plano de Frank Fort. No qual, utilizaram para medir a área da papila, através de um software(NIH image software J). Avaliaram as papilas individualmente e as estatísticas descritivas foram calculados e

apresentados como resultados médio de desvio padrão e mediana. Com tudo, resultaram dos 17 sítios, 4 sítios superiores apresentavam deficiência de papila e foram classificados como classe II e 13 sítios com classe I. Os pesquisadores observaram nos locais das aplicações com gel de AH inchaços, sensibilidades nos 2 a 3 dias após as aplicações. Observaram com bastante relevância que no início até 4 a 6 meses uma redução da deficiência da papila interdental de 62% de deficiência caiu para 41%. Aos 4 meses 13 locais obtiveram redução do triangulo negro de 50%, sendo 2 destes sítios um total preenchimento da deficiência da papila interdental, enquanto que 6 meses este completo preenchimento não ocorria nos outros sítios. Os autores relataram a satisfação ou não dos pacientes ao tratamento, sendo que 2 dos pacientes do estudo relataram insatisfação com procedimento, devido a desconforto durante a primeira semana de pós operatório e dor, enquanto a metade dos pacientes relataram desconforto na primeira injeção, outra metade relataram não observarem diferença, serem todos iguais, sem distinção de mais ou menos. Avaliaram que todos os paciente relataram satisfação visual com o resultado o estudo, pelo triangulo negro ter sido preenchido, mas somente 66% dos entrevistados do estudo participariam novamente do estudo se houvesse necessidade. Com tudo, concluíram que a utilização do biomaterial de AH injetável para tratamento de preenchimento de papila interdental foi pouco eficaz do que se esperava para os pesquisadores, isto quando avaliada até 6 meses. Relataram ser de suma importância mais estudo a longo prazo para determinar protocolos de aplicação não existente hoje em dia na literatura, períodos de tempo e estabilidade do biomaterial nos tecidos, para podermos designar sucesso ou insucesso do AH em papila interdental.

Lee et al. 2016, estudaram 10 pacientes, incluindo 4 do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com idades de 27 a 35 anos, do Hospital Dental University Chosun. Os pesquisadores submeteram todos do estudo a assinar o Termo de consentimento livre e

esclarecido. Estudaram 43 sítios de deficiência da papila interdental na região anterior da maxila. Os critério de inclusão para os autores, foram, deficiência de pelo menos 1 sítio da papila interdental, com presença de um ponto de contato entre os dentes adjacentes na região anterior da maxila, os critérios de exclusão foram grávidas, paciente que estão em tratamento ortodôntico na região de maxila. Durante a primeira visita dos pacientes uma impressão maxilar foi feita pelos pesquisadores para confecção do modelo de estudo e logo após, foram feitas fotos com modelos da maxila. No modelo foram colocados cilindros brancos pintados com uma listra de marrom e prensados, para que todos os cilindros estivessem na mesma posição. Foram obtidas fotos iniciais antes do procedimentos . Utilizaram gel injetável de ácido hialurônico(AH) da marca comercial Teosyal Pure sense Global Action VR, Teoxane, Genebra, Suíça. Utilizaram um volume de 0,002cc em uma única aplicação com um dispositivo(Celtick VR, Hyundal Mediteck, Wonju,Correia). Usaram uma agulha de 30G(Jungrim Médica, Seul, Correia do Sul). A punção ao tecido foram feita com agulha à 45 graus em uma área de 2-3mm abaixo da ponta da papila interdental. Introduziram o bísel para baixo até introduzir no tecido conjuntivo, logo após foi modelado com uma gaze em direção a borda incisiva, no qual este procedimento foi repetido 5 vezes durante intervalo de 3 sessão. Foram tiradas fotos durante cada procedimento e fotografias finais logo após 6 meses após a aplicação de gel de AH inicial. Utilizaram um programa de imagem(Adobe Photoshop CSSUR, San José, EUA) para medições em pixels das fotografia tiradas pelos pesquisadores. Onde os valores eram calculados se baseando em pixels, onde ajustaram o contraste da fotografia para garantir as fronteiras do triangulo negro, o comprimento físico da imagem. A parte do triangulo negro que foi medida foram demarcada na imagem e sua área, altura e largura, no qual foram convertidos em milímetros. As medidas foram obtidas por um mesmo individuo, que desconhecia do estudo. Os valores obtidos inicialmente foram calculados a partir de

medições para cada aplicação, em seguida calculou – se a taxa de reconstrução da papila interdental (IPRR) para determinar os resultados do gel de AH injetável. A reconstrução da papila interdental foi concebida com a variação o percentual da área do triangulo negro. Realizaram análise dos dados através de um software, por tanto analisaram os casos sem nenhuma evidência visual clínica do triangulo negro classificaram em grupo completa reconstrução da papila interdental(CIPR), casos com evidência visual clínica foram designadas como grupo parcial reconstrução da papila interdental(PIPR). Subdividiram o grupo CIPR em 4 subgrupo com base na 1,2,3,4,5 aplicação, Logo depois os valores de altura da papila interdental, largura e área do triangulo negro foram retirados após a analise inicial de cada variável e o numero de aplicação foram analisados no teste de Janckheere – Terpstra. Alteração do grupo IPRR e PIPR foram avaliado por um teste de Wilcoxon. Usaram área, altura e largura do triangulo negro, os valores iniciais obtidos foram de 0,25mm, 1,0 e 0,5mm. O estudo resultou de 29 sítios, 14 sítios apresentam 96% de reconstrução da papila interdental(IPRR). Relataram que a largura do triangulo negro foram e 0,20mm,0,71 e 0,32, no qual observaram uma redução da área do triangulo negro e da altura do triangulo negro. Além disto casa local mostrou uma reconstrução da papila interdental de 92,5%. Mostraram que CIPR estava presente em 29 dos 43 sítios, PIRP estava presente em 14 dos 43 sítios, no qual mostraram uma diferença significativa na área, largura e altura do triângulo negro, bem como reconstrução largura do triangulo(BTA), No grupo IPRR mostraram o numero de aplicações está relacionado com o aumento significativo na IPRR, no qual o aumento foi mostrado uma diminuição para cada intervalo de tratamento. Os pesquisadores citaram vários autores que incluíram fotografias clínicas para obter medidas e valores em suas pesquisas, no qual os resultados são extremamente confiáveis. E concluíram que a reconstrução completa da papila interdental foi possível na

maioria dos casos do estudo. Mostraram que o gel de AH poder ser uma ação viável no tratamento de deficiência da papila interdental em pequena áreas.

Referências

- Attenello NH, Maas CS. Injectable fillers: review of material and properties. *Facial Plast Surg.* 2015 ;31(1):29-34.
- Awartani FA; Tatakis DN. Interdental papilla loss: treatment by hyaluronic acid gel injection: a case series. *Clin Oral Investig.* 2015 Nov 27. [Epub ahead of print]
- Becker W, Gabitov I, Stepanov M, Kojs J, Smidt A, Becker BE. Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone: a pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010 Mar;12(1):1-8.
- Dahiya P; Kamal R. Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. *N Am J Med Sci.* 2013; 5(5): 309-15.
- Fakhari A, Phan Q, Thakkar SV, Middaugh CR, Berkland C. Hyaluronic acid nanoparticles titrate the viscoelastic properties of viscosupplements. *Lagmuir.* 2013; 29(17):5123-31.
- Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2012; 16(2):184-192.
- Lee WP, Kim HJ, Yu SJ, Kim BO. Six Month Clinical Evaluation of Interdental Papilla Reconstruction with Injectable Hyaluronic Acid Gel Using an Image Analysis System. *J Esthet Restor Dent.* 2016 May 9. doi: 10.1111/jerd.12216. [Epub ahead of print]
- Mota TAN. Aplicabilidade do ácido hialurônico como coadjuvante no tratamento não cirúrgico da doença periodontal (dissertação). Porto (Portugal): Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Medicina Dentária; 2014. <http://hdl.handle.net/10284/4594>
- Norland WP, Tarnow DP. A classification system for loss of papillary height. *J Periodontol.* 1998; 69(10): 1124-26.
- Pelegrine A A et al. Enxerto de tecido conjuntivo: uma alternativa para alcançar estética periimplantar. *Relato de caso clínico. Implant News.* 2006; 3(3).
- Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int.* 2005; 36(7-8): 531-8.
- Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla. *J Periodontol.* 1992 Dec;63(12):995-6.

6.Referências

- Attenello NH, Maas CS. Injectable fillers: review of material and properties. *Facial Plast Surg.* 2015 ;31(1):29-34.
- Awartani FA; Tatakis DN. Interdental papilla loss: treatment by hyaluronic acid gel injection: a case series. *Clin Oral Investig.* 2015 Nov 27. [Epub ahead of print]
- Becker W, Gabitov I, Stepanov M, Kojs J, Smidt A, Becker BE. Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone: a pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010 Mar;12(1):1-8.
- Dahiya P; Kamal R. Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. *N Am J Med Sci.* 2013; 5(5): 309-15.
- Fakhari A, Phan Q, Thakkar SV, Middaugh CR, Berkland C. Hyaluronic acid nanoparticles titrate the viscoelastic properties of viscosupplements. *Lagmuir.* 2013;29(17):5123-31.
- Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2012; 16(2):184-192.
- Lee WP, Kim HJ, Yu SJ, Kim BO. Six Month Clinical Evaluation of Interdental Papilla Reconstruction with Injectable Hyaluronic Acid Gel Using an Image Analysis System. *J Esthet Restor Dent.* 2016 May 9. doi: 10.1111/jerd.12216. [Epub ahead of print]
- Mota TAN. Aplicabilidade do ácido hialurônico como coadjuvante no tratamento não cirúrgico da doença periodontal (dissertação). Porto (Portugal): Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Medicina Dentária; 2014. <http://hdl.handle.net/10284/4594>
- Norland WP, Tarnow DP. A classification system for loss of papillary height. *J Periodontol.* 1998; 69(10): 1124-26.
- Pelegrine A A et al. Enxerto de tecido conjuntivo: uma alternativa para alcançar estética periimplantar. *Relato de caso clínico. Implant News.* 2006; 3(3).
- Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int.* 2005; 36(7-8): 531-8.
- Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla. *J Periodontol.* 1992 Dec;63(12):995-6.