



FACULDADE
ILAPEO

Gabrielle Coelho Martins Granado

Regeneração de Papilas com Ácido Hialurônico
Série de Casos

CURITIBA
2018

Gabrielle Coelho Martins Granado

Regeneração de Papilas com Ácido Hialurônico:
Série de Casos

Dissertação apresentada a Faculdade ILAPEO como parte dos requisitos para obtenção de título de Mestre em Odontologia com área de concentração em Ortodontia.

CURITIBA
2018

Gabrielle Coelho Martins Granado

Regeneração de Papilas com Ácido Hialurônico

Série de Casos

Presidente da banca: Prof. Dra Ricarda Duarte da Silva

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Renato de Souza

Prof^a. Dr^a. Isabela Almeida Shimizu

Aprovada em: 29/05/2018

Dedicatória

Dedico este mestrado ao meu filho Benício que iniciou esta jornada junto comigo, mas logo depois do seu nascimento, por muitas vezes nos separamos para que eu pudesse dar continuidade à elaboração dessa dissertação, espero que eu possa retribuir essa ausência com todo amor do mundo!

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à Deus, por ter me guiado para o caminho do conhecimento.

Ao meu marido Fabiano Nava, que me incentivou a realizar este mestrado ainda grávida do nosso filho, me encorajou e me acolheu sempre que precisei, serei eternamente grata.

À minha família que sempre me apoiou na minha profissão e vibrou a cada passo alcançado, especialmente minha mãe.

À minha orientadora Ricarda Duarte da Silva, que me guiou para a elaboração desse estudo, com muita paciência e competência.

À minha querida irmã de coração Sagry, que por muitas vezes ficou com meu filho dando todo amor do mundo pra que eu pudesse frequentar as aulas do mestrado.

Aos pacientes que participaram dessa pesquisa, por acreditarem na minha busca pela ciência.

Sumário

1	Introdução	20
2	Revisão da Literatura.....	22
3	Proposição	32
4	Materiais e Métodos	33
5	Artigo científico.....	39
6	Referências	70
7	Apêndice.....	73
8	Anexos.....	78

Lista de Figuras

Figura 1: Classificação Nordland e Tarnow	33
Figura 2: Imagem radiográfica	36
Figura 3: Software Osirix	37
Figura 4: Seleção da área do triângulo negro no software osirix.	37
Figura 5: Escala visual analógica – EVA	38

Lista de Tabelas

Tabela 1: Resultados das medidas de área, altura, largura e crista óssea alveolar.	50
Tabela 2: Resultados das avaliações de índice de satisfação e dor.	51
Tabela 3: Avaliação do erro de método.	52

Resumo

O ácido hialurônico (AH) é uma macromolécula presente naturalmente na pele e desempenha funções antibacteriana e anti-inflamatória, também está ligado a processos de renovação tecidual e cicatrização. Este material tem sido amplamente estudado e aplicado em áreas da medicina como dermatologia e oftalmologia. Na área da odontologia também apresentou grande sucesso nos tratamentos periodontais de reparação tecidual devido ao seu poder regenerativo. Este estudo teve como objetivo utilizar destas propriedades para avaliar e comparar o comportamento da regeneração da papila interdental após aplicação com AH. Foram selecionados 4 pacientes hígidos, que apresentavam deficiência de papila na região anterior da maxila Classe I e II de Nordland & Tarnow 1998, que possuíam saúde periodontal e ausência de restaurações nos dentes adjacentes ao triângulo negro. Foram coletadas imagens radiográficas e fotográficas dos sítios que receberiam o tratamento em dois tempos sendo T0 e T1 sendo a primeira antes de iniciar a aplicação e T1 30 dias após a última sessão. Estes indivíduos receberam 3 aplicações de 0,3 ml de AH com um intervalo de 30 dias entre elas. Previamente, receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e um formulário para avaliar o grau de satisfação do tratamento bem como se houve algum desconforto após o tratamento com HA. Dos quatro pacientes tratados, obtivemos uma redução de 58,1 a 81,8% da área do triângulo negro. Já a largura da papila foi aumentada em 44,5 a 53,4% e ainda observou-se um aumento da altura da papila de 28,9 a 69,2%. As medidas de crista óssea Todos os pacientes relataram estarem satisfeitos com o resultado obtido, e 75% deles sentiram desconforto leve a moderado durante e após as aplicações, apenas um paciente relatou ter sentido dor extrema. O AH é um material que apresenta resultados promissores para o tratamento de regeneração de papilas, entretanto ainda necessita de estudos a longo prazo para avaliar a longevidade do tratamento bem como a quantidade ideal e o número de aplicações necessárias para cada caso.

Palavras-chave: Ácido Hialurônico, Papila Interdental, regeneração de papilas.

Abstract

Hyaluronic acid (HA) is a macromolecule naturally present in the skin and plays an antibacterial and anti-inflammatory role. It is also linked to tissue renewal and healing processes. This material has been extensively studied and applied in areas of medicine such as dermatology and ophthalmology. In the area of dentistry also showed great success in the periodontal treatments of tissue repair due to its regenerative power. This study aimed to use these properties to evaluate and compare the behavior of regeneration of the interdental papilla after application with HA. Four healthy patients with papilla deficiency in the anterior region of the Class I and II maxilla of Nordland & Tarnow 1998 were selected, who had periodontal health and absence of restorations in the teeth adjacent to the black triangle. Radiographic and photographic images of the sites that received the two-time treatment were collected, with T0 and T1 being the first before starting the application and T1 30 days after the last session. These subjects received 3 applications of 0.3 ml of AH with a 30 day interval between them. Previously, they received the Informed Consent Form (ICF) and a form to evaluate the degree of satisfaction of the treatment as well as if there was any discomfort after treatment with HA. of the five treated patients, with a reduction from 58.1 to 81.8% of the black triangle area. The papilla width was increased from 44 to 53.4% and papilla height increased from 28.9 to 69.2%. Like bone crest measurements All patients reported being satisfied with the result, and 75% of them felt mild to moderate discomfort during and after the applications, only one patient reported the sense of extremes. HA is a material that presents promising results for the treatment of papilla regeneration, however it still requires long term studies to evaluate the longevity of the treatment as well as the ideal amount of HA and the number of applications required for each case.

Key Words: Hyaluronic Acid, Interdental Papilla, Papilla Regeneration.

1. Introdução

O ácido hialurônico (AH) é uma macromolécula de alto peso molecular presente naturalmente na pele e sua maior concentração está na derme, sendo um dos principais componentes da matriz extracelular, estruturalmente trata-se de um polissacarídeo, uma cadeia de repetição de dissacarídeos, e tem propriedades importantes (físico-químicas) de hidrofília e viscoelasticidade. Apesar da sua estrutura simples, o AH detém funções de grande importância, este polímero está diretamente envolvido em processos tais como a embriogênese, a inflamação, a renovação tecidual, o processo de cicatrização entre outros. No processo inflamatório, está demonstrado que fragmentos derivados do AH desempenham um papel importante na estimulação da secreção de citocinas e na proliferação de células endoteliais. (1, 2), (3).

A cicatrização é um processo dinâmico que visa a reparação da integridade tecidual. Este fenômeno demonstra a existência de uma resposta orgânica complexa que resulta da interação entre diferentes tipos de células e os componentes da matriz extracelular. Na matriz extracelular o AH desempenha um papel importante em cada fase de cicatrização porque estimula a migração, a diferenciação e a proliferação celulares e também regula a organização e o metabolismo da matriz extracelular. (1) (4).

As propriedades e funções do AH vêm sendo demonstradas em contínuos estudos no que diz respeito as suas inúmeras aplicações, principalmente na área biomédica tais como: oftalmologia como substitutos do humor vítreo do olho; em reumatologia, no tratamento da osteoartrite; na reparação tecidual de feridas cirúrgicas. (2), (1), (4).

Na Odontologia o AH também vem sendo muito estudado devido a sua aplicação em diversas problemáticas, como no tratamento das disfunções temporomandibulares, através da visco suplementação, este termo refere-se a aplicação de AH intra-articular para substituir o

líquido sinovial e na área da periodontia, na qual muitos estudos demonstram o comportamento da matriz não colagenosa (glicosaminoglicanos) e do ácido hialurônico (AH) no crescimento tecidual nos casos das doenças periodontais. E muitos relatam que um aumento de glicosaminoglicanos e ácido hialurônico leva a culturas de fibroblastos gengivais. (3, 5-7).

A papila interdental tem grande importância na estética do sorriso, fato que se torna muito evidente quando ocorrem alterações em sua dimensão e até mesmo a perda total da papila, gerando uma grande preocupação estética devido aos espaços negros que se estabelecem. Portanto, a reconstrução de papilas principalmente em região anterior é um grande desafio para a odontologia, várias abordagens cirúrgicas e invasivas, tem sido proposto na área da cirurgia plástica gengival, entretanto os resultados ainda são questionáveis. (8).

A engenharia de tecidos pode ser considerada um novo procedimento para se alcançar o aumento gengival, Becker e Lee, sugerem um protocolo minimamente invasivo para aumento de volume gengival utilizando ácido hialurônico (AH). (2) (5)

O presente estudo tem como objetivo aprimorar técnicas de reconstrução de papilas já sugeridos e criar um protocolo para os cirurgiões dentistas para ser mais uma alternativa segura e eficaz para a reconstrução de papilas e trazer mais conforto e satisfação para os pacientes.

2 Revisão da Literatura

Para, Nordland e Tarnow 1998, além das funções de fonação e proteção das estruturas periodontais, a papila interdental também exerce papel fundamental na estética do sorriso. Ela é revestida por tecido conjuntivo e está situada acima do ponto de contato entre os dentes adjacentes. Com a finalidade de classificação os autores propuseram um sistema qual utilizam 3 marcações importantes sendo: o ponto de contato, a junção cimento esmalte (JCE) na face vestibular e a JCE na região interproximal. Normal- a papila preenche todo o espaço do ponto de contato à área interdental e vestibular estabelecida. Classe I- a papila preenche o espaço entre ponto de contato e JCE interproximal (a JCE não é visível). Classe II- a ponta da papila encontra-se na JCE interproximal, ou acima, e cobrindo a JCE vestibular. Classe III- a ponta da papila está nivelada ou apical à JCE vestibular. (9)

Cho et al 2006, relataram diversos fatores que podem estar relacionados à ausência da papila interdental, eles os avaliaram individualmente e associaram que a presença de crista óssea é uma das estruturas responsáveis pela manutenção da papila, desta maneira ela deve estar preservada conferindo uma arquitetura positiva de tal forma que o osso interproximal contorne a junção amelo cementária. Outro fator importante, é a distância entre ponto de contato à crista óssea e a distância entre os dentes adjantes, que quanto menor ela for, aumentam as chances da papila interdental estar presente. (10)

2.1 O Ácido Hialurônico (AH)

O ácido Hialurônico é um componente da matriz extracelular que está presente em abundancia na pele e sua principal função é de proteção, estabilização, e absorção de impacto. O AH tem alto poder hidrofílico, e esta propriedade é responsável pela criação de volume, manutenção da estrutura, hidratação e elasticidade dos tecidos. (11).

Bogaerde 2009, estudou os efeitos do AH em tecidos periodontais devido às suas propriedades anti-inflamatórias, bacteriostáticas e regeneradoras, desde então avaliou os comportamentos do AH esterificado em defeitos ósseos periodontais e realizou um relatório clínico em 19 casos consecutivos. O autor selecionou 16 pacientes sendo 12 mulheres e quatro homens com idade entre 35 e 67 anos. Foram excluídos da amostra os pacientes que não apresentavam bons hábitos de higiene, que fumam ou que não tivessem boa saúde. Para a mensuração e classificação dos defeitos ósseos foi estabelecido quatro parâmetros de medidas, assim como uma padronização radiográfica. O AH esterificado na forma de fibras (Hyaloss) foi inserido dentro do defeito ósseo e os resultados foram coletados após um ano de cirurgia. Os resultados clínicos apresentaram-se favoráveis principalmente em casos de defeitos ósseos envolvendo mais do que uma parede. Por se tratar de um estudo clínico o autor sugere testes histológicos, uma vez que o AH pode ser um transportador de substâncias regenerativas como BMPs (Bone Morphogenetic Protein) e rhPDGF-B (Recombinant human platelet-derived growth factor BB). (6)

Bansal et al 2010, estudaram os efeitos anti-inflamatórios do AH para o tratamento de doenças periodontais. E observaram que outros autores já citaram o AH para ser usado como agente antimicrobiano, regeneração óssea em defeitos ósseos periodontais, tratamento não cirúrgico de bolsas periimplantares, e para auxiliar no transporte de novas moléculas para a regeneração de tecidos. (12)

Becker et al 2010, ao perceber que a estética gengival havia alcançado um lugar muito importante na reconstrução do sorriso, foram os pioneiros a realizar um estudo piloto, ao avaliarem um novo método para reduzir ou eliminar papilas deficiente adjacente aos dentes ou implantes dentários em áreas estéticas. Para tanto, selecionaram 11 pacientes (7 mulheres e 4 homens) com idade média de 55,8 anos, incluindo 14 sítios neste projeto piloto. Os pacientes foram esclarecidos sobre a finalidade do tratamento e sobre o material a ser utilizado o qual

apresenta-se aprovado pela FDA e que o tratamento proposto era "uma etiqueta off label". Foram tiradas fotografias padronizadas dos dentes perpendiculares ao dentes de interesse, antes e após o procedimento. Um anestésico local foi administrado, e o gel à base de ácido hialurônico comercialmente disponível (menos de 0,02 ml) foi injetado 2-3 mm em sentido apical a partir da ponta da papila. Os pacientes foram observados três semanas após o tratamento inicial e fotografados, e se o espaço escuro permanecesse outra injeção seria aplicada. Esta sequência foi repetida até três vezes. Os pacientes foram acompanhados por um período de 6 a 25 meses após a aplicação inicial do gel. As fotos foram processadas primeiro pelo GNU *Image Manipulation Program* ou GIMP, um editor de gráficos (gimp.org). O contraste foi aumentado usando ferramentas do GIMP de tal maneira que a área escura na fotografia correspondente às papilas deficiente tornou-se completamente negro, enquanto que o resto da imagem ficou branco. Um programa de software que contava o número de pixels pretos em uma imagem master foi utilizado. Ao executar este programa foi determinado o número de pixels da área do defeito papilar. Um total de 14 espaços escuros foram tratados (4 dentes, 10 implantes). Três locais apresentaram melhora de 100% e oito tiveram melhora de 88 a 97%. O uso de um gel hialurônico injetável para melhorar a estética papilares após tratamento com implantes devem ser avaliados em um estudo clínico controlado. Os autores concluíram que os resultados deste estudo piloto são promissores. (2)

Diversas são as causas da perda da papila interdental descritas na literatura, e os métodos de reconstrução variam conforme os fatores etiológicos associados, estes podem estar relacionados ou não à doença periodontal. Os fatores etiológicos que não estão associados à doença periodontal são: formato da coroa, angulação das raízes, posição do ponto de contato e nível ósseo. Já quando está associada à doença periodontal, ocorre em virtude da reabsorção óssea e conseqüente perda da inserção. Os métodos de reconstrução da papila são descritos como cirúrgicos, não cirúrgicos, e protéticos restauradores. Sendo que os não cirúrgicos são

descritos como movimentações ortodônticas para fechamento de diastemas, correção da angulação radicular e aumentar a área de contato. O ácido hialurônico é uma ideia inovadora e promissora para casos de pequenas recessões. (13)

O propósito de Gontiya e Galgali 2012, foi realizar um estudo, randomizado controlado para avaliar os resultados clínicos e histológicos da aplicação subgingival de 0,2% gel de ácido hialurônico (Gengigel ® Gel, Ricerfarma). Foram selecionados 26 pacientes com periodontite crônica, e selecionado 120 locais de aplicação, tendo como critérios de seleção bolsas periodontais maiores que 5mm, gengiva inserida adequada e faixa etária entre 25 a 55 anos. O gel foi colocado com a ajuda de uma seringa. Os autores relataram que o ácido hialurônico otimizou os resultados de raspagem e alisamento radicular (SRP), melhorando os parâmetros gengivais. Além disso, também ajudou na prevenção da progressão da lesão periodontal. (4)

Mansouri et al 2013 selecionaram 11 pacientes com 21 sítios de deficiência papilar com o objetivo de avaliar a eficácia da aplicação de AH para regeneração de papila em áreas estéticas. Foi injetado 0,2ml de gel sob anestesia local num intervalo de 3 semanas durante 3 meses. Os resultados foram acompanhados por 6 meses e apresentaram melhoria superior a 50% na metade dos casos. (14)

Glim et al 2014, avaliaram a localização e a deposição de vários componentes da matriz extracelular na pele e mucosa oral e como eles podem estar envolvidos no processo de cicatrização. A pele humana foi obtida a partir de seis indivíduos saudáveis (sexo não registrado, idade média de 37 + 18 anos) submetidos a dermolipectomia abdominal. A Mucosa oral foi obtida de seis pacientes (5 mulheres e um homem, idade média de 6 + 3 anos) com uma história de fissura de palato aberto em reconstrução faríngea. Uma pequena parte do palato foi ressecado e processadas. Para superar discrepâncias devido à idade, foi testado o tecido da mucosa oral de um indivíduo (homem) de 27 anos de idade, e encontrou-se resultados idênticos

com os tecidos orais derivadas das crianças. Observaram que vários componentes da matriz extracelular são conhecidos por ser regulada positivamente durante a regeneração, tais como a cicatrização de feridas ou doenças malignas. Para concluir os dados enfatizam semelhanças entre o tecido oral e o tecido fetal, pode – se eventualmente afirmar existir uma cicatrização comparável entre os dois tecidos. (1)

De Araújo Almeida e Rocha 2015, em um relato de caso apresentaram a recuperação de papila entre os incisivos centrais por meio de tratamento ortodôntico. A paciente compareceu ao consultório queixando-se do espaço entre os dentes e relatou já ter tentado fechar com resina composta qual não teve sucesso devido ao tamanho desproporcional que ficou entre eles após o tratamento. No diagnóstico, apresentou má oclusão de classe I, e deficiência na crista óssea na região dos incisivos centrais ocasionando um problema estético na região que é a perda da papila. O tratamento foi realizado por meio de retração anterior, para isso, foi necessário criar um *overjet*, com *stripping* e intrusão dos dentes ântero inferiores. Para os autores, o tratamento ortodôntico foi o mais indicado para restabelecer a estética e reparar o defeito ósseo, uma vez que a paciente não apresentava discrepância de Bolton para o fechamento de diastema com resina composta. Desta maneira concluíram com sucesso o caso restabelecendo estética e função. (17),

Santana e Santana 2015, selecionaram 30 pacientes adultos com pelo menos dois defeitos ósseos periodontais em sítios diferentes e realizaram duas propostas de tratamento, sendo que um lado recebeu debridamento com abas de preservação de papilas e o outro grupo recebeu o mesmo tratamento adicionado com uma aplicação tópica de do fator de crescimento rhFGF-2/HA no defeito ósseo. Após de um ano foram avaliados os seguintes parâmetros: profundidade de sondagem, recessão gengival, nível de recessão de sondagem, e nível ósseo. Todas as medidas avaliadas apresentaram melhora quando comparado ao grupo controle, e o nível de inserção periodontal foi o resultado mais significativo. (18),

Awartani e Tatakis 2016, realizaram o tratamento de uma serie de casos com aplicações de acido hialurônico para a regeneração de papilas. Ao todo selecionaram 9 pacientes do sexo feminino totalizando 17 sítios com classificação I ou II que receberam três aplicações de 0,2ml de AH sob anestesia local com intervalo de 21 dias. Os pacientes foram observados por ate 6 meses após a última aplicação e apresentaram resultados satisfatórios. Ao final do estudo foi aplicado um teste de satisfação, e todos os participantes ficaram felizes com o tratamento, entretanto alguns relataram dor depois da aplicação do produto e queixa da estética devido ao edema pós-operatório. Outros estudos são necessários para determinar o tempo certo de intervalo entre as aplicações, realizar comparações dos materiais disponíveis no mercado, e identificar quais são os critérios necessários para os pacientes receber o tratamento.

(8)

Henning et al 2016, realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar as terapêuticas disponíveis na literatura para solucionar a ausência de papilas interdental. As bases de dados para a pesquisa foram MEDLINE e EMBASE e as palavras-chave para as buscas foram “*interdental papila*” ou “*black triangles*” ou “*open gingival embrasure*” e “*treatment*” ou “*therapy*” ou “*reconstruction*”. As buscas, foram para artigos originais realizadas em humanos com mais de um caso reportado com publicação após 2010. Os resultados encontrados foram oito artigos com um tamanho amostral de dois a dezenove participantes. Destes estudos, seis utilizaram técnicas cirúrgicas periodontais sendo que cinco utilizaram ainda técnicas de enxerto conjuntivo subepitelial. Nos outros dois estudos, os indivíduos foram tratados com gel de ácido hialurônico reticulado. (19)

Dall’Magro et al 2016, realizaram com sucesso a neoformação de papilas em um paciente caucasiano de 53 anos do sexo masculino. Foi injetado 0,1ml de ácido hialurônico em cada sítio que havia a presença de triângulos negros e após trinta dias, uma nova aplicação foi realizada com a mesma dosagem da primeira. Para os autores, a reconstrução de papilas com o

ácido hialurônico é uma alternativa segura e eficaz por se tratar de uma molécula que é encontrada abundantemente em nosso organismo, especificamente na derme, e que tem como principais funções garantir volume, sustentação, hidratação e elasticidade. (20)

Lee et al 2016, fizeram um estudo com o objetivo de avaliar a eficiência clínica da reconstrução de papilas com ácido hialurônico (AH) e observar radiograficamente se houve modificações em demais estruturas. 57 sítios de 13 pacientes com idade média de 32 anos com deficiência papilar em áreas estéticas foram previamente fotografados e radiografados. Realizou-se 5 aplicações de 0,002ml AH (Teosyal Puresense Global Action®, Teoxane, Genebra, Suíça) em um único ponto onde a agulha foi inserida em um ângulo de 45 °, 2-3 mm apical com bisel direcionado para cima. Foi dado um intervalo de três semanas consecutivas entre cada aplicação, totalizando 0,01ml de AH por cada sítio envolvido, e os pacientes tiveram um acompanhamento por seis meses. Para mensurar resultados obtidos, utilizaram medidas fotográficas e radiográficas de altura, largura e área dos triângulos negros. Todos os sítios apresentaram melhoria com o tratamento proposto, sendo que 36 sítios foram completamente reconstruídos e 21 sítios apresentaram melhora de até 96%. Ao final do estudo, os autores relataram dificuldade em relação a padronização das fotografias para melhor confiabilidade nos resultados, embora este tenha sido o trabalho mais criterioso em termos de reprodutibilidade de imagens, ainda sugerem outros estudos com uma metodologia e padronização mais confiável para a coleta de resultados. Como conclusão, Lee et al, observaram que o sucesso do preenchimento de triângulos negros está intimamente relacionado à distância entre a base da crista óssea e o ponto de contato, qual deve ser igual ou menor do que 6mm. (5),

Tanwar e Hungund 2016, relataram um caso reconstruindo papilas com Ácido Hialurônico a 0,2% numa paciente de 24 anos que apresentava triângulos negros em áreas estéticas. Foi injetado menos que 0,2ml de AH numa primeira etapa nos sítios 2 a 3mm em sentido apical da papila. Após 3 semanas a paciente foi avaliada e não se observou melhora

estética, devendo ser realizada mais uma aplicação de 0,2ml, a qual produziu excelente resultado. Os autores concluíram que a aplicação de AH para reconstrução de papilas é uma grande alternativa não cirúrgica e que apresenta sucesso devido as propriedades regenerativas nos tecidos periodontais que este material apresenta. (22)

Em outro estudo de Lee et al 2016, preservaram por seis meses pacientes que receberam aplicação de AH com o objetivo de reconstruir papilas. A amostra obtida foi de 10 pacientes com um total de 43 sítios tratados. Para a padronização das imagens, os pacientes receberam uma moldeira realizada previamente ao tratamento com pontos de referência para o posicionamento durante a tomada fotográfica. Os critérios de inclusão foram pacientes com uma boa saúde gengival, ponto de contato entre os dentes com deficiência de papila na região anterior da maxila, e os critérios de exclusão foram pacientes grávidas, que faziam uso de medicações cujo o efeito colateral gere alguma hiperplasia gengival e aqueles que estavam em tratamento ortodôntico. Os autores concluíram que a adequada reprodutibilidade das fotos foi imprescindível para a correta avaliação dos dados obtidos com o auxílio do programa digital de imagens. O estudo demonstrou sucesso absoluto no tratamento de reconstrução de papilas em pequenos espaços negros, especificamente quando a área for menor que 0.25mm, altura de 1mm e largura de 0,5mm. (24)

Bertl et al 2017, relataram dois casos de reações adversas após aplicações de AH para aumento de papilas. Para a injeção do material utilizou-se uma técnica de 3 passos: (1) criação de um reservatório na mucosa diretamente acima da junção mucogengival, (2) aplicação na mucosa diretamente acima da junção mucogengival, e (3) injeção 2 -3 mm em sentido apical. A sessão foi repetida uma vez após quatro semanas. Em ambos os casos, os pacientes relataram sensação de queimação e perda da coloração da mucosa. Os sintomas cessaram naturalmente após uma semana, não apresentando sinais de infecção ou necrose. Os autores concluíram que estes efeitos podem estar relacionados ao fato de que o AH é altamente hidrofílico, e neste caso

atraiu moléculas de água ao ponto de obliterar os vasos sanguíneos próximos à região gerando uma compressão vascular. (25)

Sadikogle et al 2017, realizaram um estudo com ratos para avaliar os efeitos histológicos e morfológicos na formação óssea após a expansão da pré maxila com o uso de ácido hialurônico com diferentes pesos moleculares. Participaram da pesquisa 24 ratos que foram divididos em 3 grupos e todos submetidos à expansão rápida da maxila durante 5 dias e mais 10 dias de retenção. O primeiro grupo de ratos recebeu ácido hialurônico de alto peso molecular, o segundo de baixo peso, já o terceiro recebeu solução salina por se tratar de um grupo controle. Após 10 dias de aplicação os ratos foram mortos e suas maxilas dissecadas para análise histológica, e foi observado uma quantidade estatisticamente maior de osteoblastos no grupo que recebeu o ácido hialurônico de alto peso molecular quando comparado ao grupo controle e ao que recebeu de baixo peso molecular, estes dois últimos não apresentaram diferença estatisticamente relevante. Os autores concluíram que a aplicação de ácido hialurônico de alto peso molecular na sutura após a expansão rápida da maxila estimulou a neoformação óssea, o que pode encurtar o tempo de preservação e ajuda evitar o risco de recidiva. Já o ácido hialurônico de baixo peso molecular não apresentou efeito sobre a formação óssea na sutura maxilar. (26)

Já Bertl 2017, realizaram um estudo clínico randomizado com seis meses de acompanhamento sobre a eficácia do tratamento com ácido hialurônico para o aumento de papilas deficientes entre coroas suportadas por implante. Os autores selecionaram 22 pacientes aleatoriamente que tinham uma coroa suportada por implante na região anterior da maxila e dividiram em dois grupos, sendo que um deles receberam o tratamento de duas aplicações de AH e o outro injeção de solução salina. Ao final do acompanhamento não observaram diferenças estatisticamente significante do aumento da papila, ganho ósseo e volume. (28)

No recente estudo de Kolte et al 2018, correlacionou a recessão de papila interdental com a linha do sorriso. Foram selecionados 200 pacientes igualmente divididos em 2 grupos com idade entre 21 e 40 anos e 41 e 60 anos. Foi realizada a avaliação clínica e fotográfica da papila interdental e sua relação com a borda do lábio inferior. Como resultado, os autores identificaram que 137 pacientes exibiram a presença da papila interdental, contra 63 que apresentaram diferentes níveis de recessão. E a linha alta do sorriso foi observada em 62% dos pacientes. Pode-se dizer que a ausência de papila interdental afeta, principalmente, os pacientes que apresentam linha alta do sorriso por expor mais tecido gengival. (29)

3 Proposição

3.1 Objetivo Geral

Avaliar e comparar o comportamento da regeneração da papila interdental após aplicação com ácido Hialurônico (AH).

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar e comparar a área do triângulo negro correspondente ao defeito da papila gengival interdental antes e após a aplicação de Ácido Hialurônico
- Avaliar radiograficamente o comportamento da crista óssea alveolar.
- Avaliar através de um questionário, o nível de dor do paciente após as aplicações de AH de acordo com a escala EVA (Escala Visual Analógica)
- Avaliar por meio de questionário, o nível de satisfação do paciente após receber o tratamento com AH.

4 Materiais e Métodos

4.1 Crítérios de Inclusão

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Universitário internacional- UNINTER sob parecer 1.830.622

Para inclusão na amostra os pacientes deveriam apresentar as seguintes características: idade entre 21 a 60 anos, apresentar elementos dentários na região anterior (de canino direito a canino esquerdo) de maxila com defeito de papila gengival interdental de Classe I ou Classe II segundo a classificação de Nordland e Tarnow 1998, o paciente deveria apresentar boa higiene oral e bom estado de saúde oral.

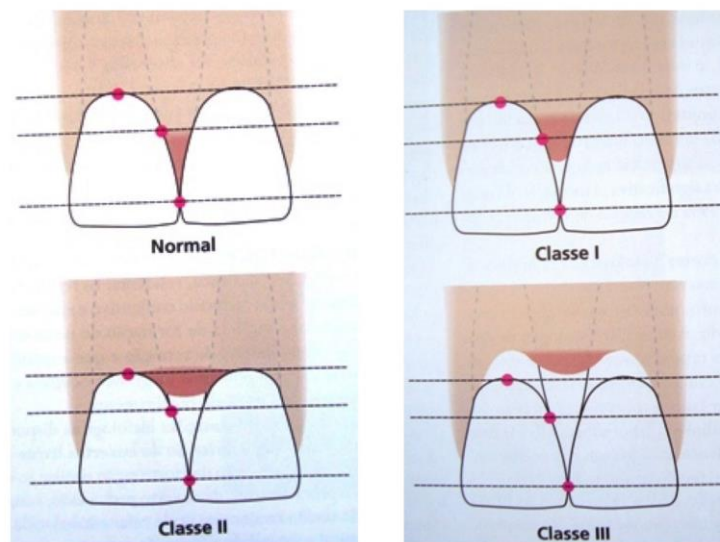


Figura 1: Classificação Nordland e Tarnow, 1998

4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra os pacientes que apresentarem processo inflamatório ou infeccioso na região alvo; faziam uso de prótese fixa (lentes de contato dentais, facetas, coroas) ou restaurações com resina composta extensa entre os sítios que receberão aplicação de AH; história médica que comprometa os resultados do estudo (alcoolismo, fumantes e dependentes químicos); histórico de reação alérgicas graves aos derivados do ácido hialurônico. Defeitos papilares severos Classe III segundo a classificação de Nordland e Tarnow 1998; pacientes gestantes; que façam uso de medicação que tenha como efeito colateral hiperplasia de tecido gengival; estejam realizando tratamento odontológico na região anterior bem como tratamento ortodôntico.

Os indivíduos de pesquisa receberam um termo de consentimento esclarecido e informado, documento no qual a pesquisa foi explicada por escrito e também de forma verbal. Ao assinarem este documento autorizaram a sua participação na pesquisa assim como o uso das fotografias intra-orais, radiografias e tomografias para fins científicos respeitando as normas de pesquisa estabelecidas na resolução 466/12.

4.3 Tomada fotográfica

Foi utilizada para realizar as fotografias do estudo uma estrutura onde a cabeça do paciente tem sua posição padronizada em todas as tomadas fotográficas que foram realizadas por um único operador. A máquina fotográfica que foi utilizada neste estudo é uma Câmera digital Canon com lente Canon 100 mm, macro, f 2.8. A posição da máquina fotográfica foi também padronizada pela estrutura referida acima, uma vez que esta apresenta espaço para a fixação do tripé, estabelecendo posição de altura e distância da câmera. As fotografias foram realizadas em 2 tempos: Tempo 0 - antes da primeira aplicação do AH; Tempo 4 meses após a primeira aplicação do AH. Para a tomada fotográfica os pacientes tiveram os tecidos moles

afastados por afastadores em acrílico, a fim de visualizar de forma mais adequada a região alvo da pesquisa.

4.4 Tomada radiográfica

As radiografias intrabucais foram obtidas por meio do aparelho de Raios X intrabucal Heliodont Vario (Sirona, Bensheim, Alemanha), 10 mA e 70 kVp, tempo de exposição de 0,10 segundos com placa de fósforo do sistema VistaScan (Dürr Dental, Bissingen, Alemanha). Os pacientes foram radiografados sempre no mesmo aparelho e com o mesmo operador, respeitando os critérios do fabricante.

As tomadas radiográficas foram realizadas em 2 tempos sendo, Tempo 0 - antes da primeira aplicação do AH; Tempo 1 -4 meses após a primeira aplicação do AH. O objetivo da radiografia foi de avaliar o comportamento do AH perante estruturas ósseas.

4.5 Aplicação do AH

O ácido hialurônico utilizado para a pesquisa foi o Variodérm Plus® 24mg/ml. Previamente foi transportado o gel de AH da seringa de 1ml para várias seringas descartáveis de aplicação de insulina da marca BD - agulha 30G - 8 mm e colocado 0,3ml de AH em cada seringa descartável. Utilizamos um total de 12 seringas descartáveis com 0,3 ml de AH as mesmas foram identificadas com o nome do paciente e a data de abertura para controle. Após o período de latência do anestésico tópico, os tecidos bucais foram afastados, afim de facilitar a visualização da punção no local desejado, as aplicações foram de 2 a 3 mm do ápice da papila em 90° com o tecido gengival. Realizou-se um total de 3 aplicações de 0,03ml com intervalos de 30 dias.

4.6 Metodologia para Mensuração Dos Dados Obtidos:

4.6.1 *Em Radiografia*

Um profissional calibrado realizou as medidas ósseas partir de uma linha horizontal que tangencia a borda da crista óssea alveolar paralelamente a outra linha que tangencia a borda dos incisivos centrais. Uma terceira linha é traçada perpendicularmente unindo as outras duas que representa a altura da crista. As medidas foram realizadas através do *software* Sidexis (Sirona, Bensheim, Alemanha).



Figura 2: Imagem radiográfica

4.6.2 *Em Fotografia*

Um operador calibrado e neutro aos resultados inerentes à pesquisa, Engenheiro da Computação, ficou responsável por coletar os resultados obtidos das imagens referente a T0 e T1. As fotos foram inicialmente importadas no formato JPEG para o *software* Osirix aprovado pelo FDA e foram convertidas para o formato DICOM através do *plug in* JPEG to DICOM. Para ser selecionada a área do triangulo negro e por fim determinar a altura, largura e área.

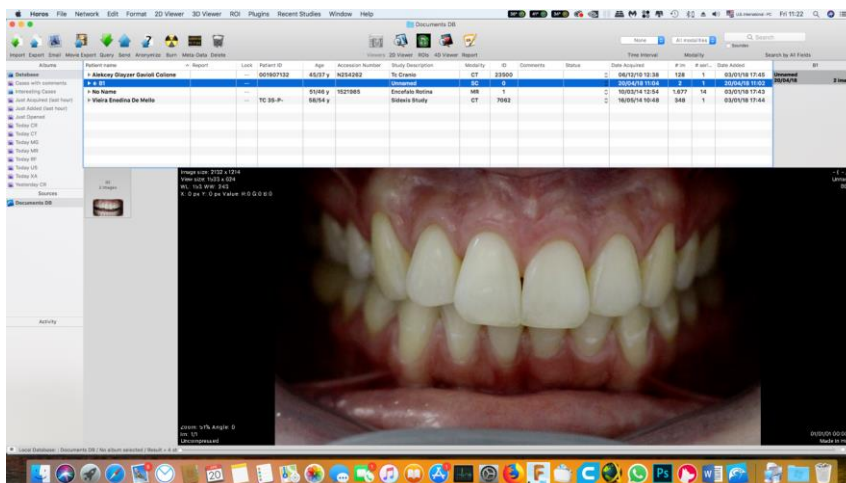


Figura 3: Software Osirix

Após serem importadas para o Software Osirix, para maior precisão, foram delimitadas através de um Ipad pro e uma caneta Apple pencil, e depois de selecionadas obteve-se as medidas referente à altura, largura, e área do triângulo negro.

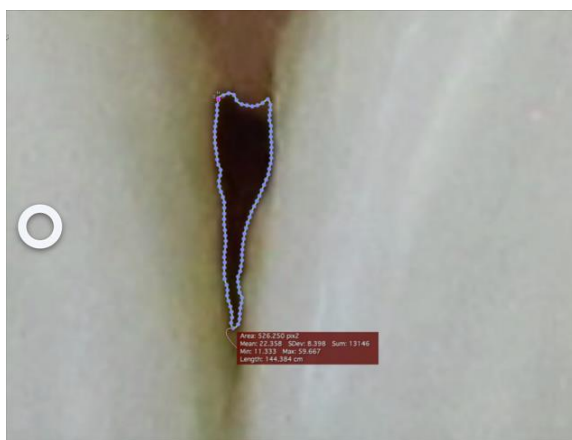


Figura 4: Seleção da área do triângulo negro no software osirix.

Depois de coletadas as informações referentes às medidas obtidas, foi encaminhado à um estatístico para realizar uma análise descritiva dos resultados obtidos

4.7 Avaliação Subjetiva

Os pacientes preencheram um questionário ao final do tratamento para relatar o nível de satisfação após as aplicações de AH.

Logo após as aplicações, foi mostrado aos pacientes a Escala Analógica Visual (EVA) para saber se houve algum desconforto pós-operatório que teve como objetivo auxiliar a aferição da intensidade da dor no paciente.

A EVA foi preenchida dentro das 72 horas após a aplicação, registrando o resultado sempre na evolução. O grau de dor foi expressado em 0 que significa ausência total de dor e 10 o nível de dor máxima suportável pelo paciente.



Figura 5: Escala visual analógica – EVA. www.kandelscreen.com

5 Artigo científico

5.1 Artigo científico 1

Manuscrito preparado segundo as normas da revista *Journal of Clinical Periodontology*.

Regeneração de Papilas com Ácido Hialurônico: Série de casos Clínicos

Gabrielle Coelho Martins Granado, DDS

Especialista em Ortodontia pela Faculdade Ilapeo/Curitiba; Mestrando em Odontologia, área de concentração Ortodontia pela Faculdade Ilapeo

Afonso Monteiro, DDS

Especialista em Implantodontia pela SLMandic/Campinas; Especialista em Ortodontia pela UTP/Curitiba; Mestrando em Odontologia, área de concentração Ortodontia pela Faculdade Ilapeo

Ricarda Duarte da Silva, PhD

Doutora em Ciências Odontológicas pela USP/Bauru; Professora dos cursos de pós-graduação da Ilapeo

Autor correspondente:

Gabrielle Coelho Martins

Alameda Dom Pedro II, 790

+55 41 3039-7400 gabimartins.ortodontia@gmail.com

Resumo

Introdução: O ácido hialurônico (AH) é uma macromolécula presente naturalmente na pele e desempenha funções antibacteriana e anti-inflamatória, também está ligado a processos de renovação tecidual e cicatrização. Este material tem sido amplamente estudado e aplicado em áreas da medicina como dermatologia e oftalmologia. Na área da odontologia também apresentou grande sucesso nos tratamentos periodontais de reparação tecidual devido ao seu poder regenerativo. Este estudo teve como objetivo utilizar destas propriedades para avaliar e comparar o comportamento da regeneração da papila interdental após aplicação com AH.

Materiais e Métodos: Foram selecionados 4 pacientes hígidos, que apresentavam deficiência de papila na região anterior da maxila Classe I e II de Nordland & Tarnow 1998, que possuíam saúde periodontal e ausência de restaurações nos dentes adjacentes ao triângulo negro. Foram coletadas imagens radiográficas e fotográficas dos sítios que receberiam o tratamento em dois tempos sendo T0 e T1 sendo a primeira antes de iniciar a aplicação e T1 30 dias após a última sessão. Estes indivíduos receberam 3 aplicações de 0,3 ml de AH com um intervalo de 30 dias entre elas. Previamente, receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e um formulário para avaliar o grau de satisfação do tratamento bem como se houve algum desconforto após o tratamento com HA.

Resultados: Dos quatro pacientes tratados, obtivemos uma redução de 58,1 a 81,8% da área do triângulo negro. Já a largura da papila foi aumentada em 44,5 a 53,4% e ainda se observou um aumento da altura da papila de 28,9 a 69,2%. As medidas de crista óssea Todos os pacientes relataram estarem satisfeitos com o resultado obtido, e 75% deles sentiram desconforto dele a moderado durante e após as aplicações, apenas um paciente relatou ter sentido dor extrema.

Conclusão: O AH é um material que apresenta resultados promissores para o tratamento de regeneração de papilas, entretanto ainda necessita de estudos a longo prazo para avaliar a durabilidade do tratamento bem como a quantidade e o número de aplicações necessárias para cada caso.

Palavras-chave: Ácido Hialurônico, Papila Interdental, triângulos negros, regeneração de papilas.

Abstract

Introduction: Hyaluronic acid (HA) is a macromolecule naturally present in the skin and plays an antibacterial and anti-inflammatory role. It is also linked to tissue renewal and healing processes. This material has been extensively studied and applied in areas of medicine such as dermatology and ophthalmology. In the area of dentistry also showed great success in the periodontal treatments of tissue repair due to its regenerative power. This study aimed to use these properties to evaluate and compare the behavior of regeneration of the interdental papilla after application with HA. **Materials and Methods:** Four healthy patients with papilla deficiency in the anterior region of the Class I and II maxilla of Nordland & Tarnow 1998 were selected, who had periodontal health and absence of restorations in the teeth adjacent to the black triangle. Radiographic and photographic images of the sites that received the two-time treatment were collected, with T0 and T1 being the first before starting the application and T1 30 days after the last session. These subjects received 3 applications of 0.3 ml of HA with a 30-day interval between them. Previously, they received the Informed Consent Form (ICF) and a form to evaluate the degree of satisfaction of the treatment as well as if there was any discomfort after treatment with HA. **Results:** of the five treated patients, with a reduction from 58.1 to 81.8% of the black triangle area. The papilla width was increased from 44 to 53.4% and papilla height increased from 28.9 to 69.2%. Like bone crest measurements All patients reported being satisfied with the result, and 75% of them felt mistrust in a moderate during and after the applications, only one patient reported the sense of extremes. **Conclusion:** HA is a material that presents promising results for the treatment of papilla regeneration, however it still needs long term studies to evaluate the durability of the treatment as well as the number and number of applications required for each case.

Key words: Hyaluronic Acid, Interdental Papilla, black triangles, papilla regeneration.

Introdução

O ácido hialurônico (AH) é uma macromolécula de alto peso molecular presente naturalmente na pele e sua maior concentração está na derme, sendo um dos principais componentes da matriz extracelular, estruturalmente trata-se de um polissacarídeo, uma cadeia de repetição de dissacarídeos, tem como importantes propriedades físico/químicas a hidrofília e a viscoelasticidade. Apesar da sua estrutura simples, o AH detém funções de grande importância, este polímero está diretamente envolvido em processos tais como a embriogênese, a inflamação, a renovação tecidual, o processo de cicatrização entre outros. No processo inflamatório, está demonstrado que fragmentos derivados do AH desempenham um papel importante na estimulação da secreção de citocinas e na proliferação de células endoteliais. (1, 2), (3).

A cicatrização é um processo dinâmico que visa a reparação da integridade tecidual. Este fenômeno demonstra a existência de uma resposta orgânica complexa que resulta da interação entre diferentes tipos de células e os componentes da matriz extracelular. Na matriz extracelular o AH desempenha um papel importante em cada fase de cicatrização porque estimula a migração, a diferenciação e a proliferação celulares e também regula a organização e o metabolismo da matriz extracelular. (1) (4).

As propriedades e funções do AH vêm sendo demonstradas em contínuos estudos no que diz respeito as suas inúmeras aplicações, principalmente na área biomédica tais como: oftalmologia como substitutos do humor vítreo do olho; em reumatologia, no tratamento da osteoartrite; na reparação tecidual de feridas cirúrgicas. (2), (1), (4).

Na Odontologia o AH também vem sendo muito estudado devido a sua aplicação em diversas problemáticas, como no tratamento das disfunções temporomandibulares, através da visco suplementação, este termo refere-se a aplicação de AH intra-articular para substituir o líquido sinovial e na área da periodontia, na qual muitos estudos demonstram o comportamento da matriz não colagenosa (glicosaminoglicanos) e do ácido hialurônico (AH) no crescimento tecidual nos casos das doenças periodontais. E muitos relatam que um aumento de glicosaminoglicanos e ácido hialurônico leva a culturas de fibroblastos gengivais. (3, 5-7).

A papila interdental tem grande importância na estética do sorriso, fato que se torna muito evidente quando ocorrem alterações em sua dimensão e até mesmo a perda total da papila, gerando uma grande preocupação estética devido aos espaços negros que se estabelecem. Portanto, a reconstrução de papilas principalmente em região anterior é um grande desafio para a odontologia, o desenvolvimento de várias abordagens cirúrgicas, invasivas, tem sido proposto na área da cirurgia plástica gengival, entretanto os resultados ainda são questionáveis. (8).

A engenharia de tecidos pode ser considerada um novo procedimento para se alcançar o aumento gengival, (2) (5), sugerem um protocolo minimamente invasivo para aumento de volume gengival utilizando ácido hialurônico (AH).

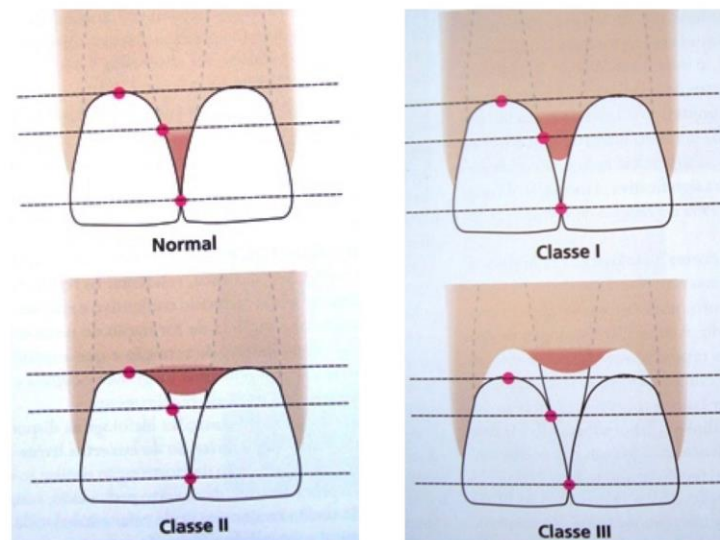
O presente estudo tem como objetivo aprimorar técnicas de reconstrução de papilas já sugeridos para a evolução da odontologia moderna e trazer mais conforto e satisfação para os pacientes. Torna-se evidente na literatura que os mais recentes estudos sobre a regeneração de papilas têm-se usado o ácido hialurônico. Este estudo tem como objetivo estabelecer um protocolo seguro para aplicação de ácido hialurônico para regeneração de papilas com uma metodologia adequada para avaliar os efeitos do material com base na literatura já descrita.

Material e Métodos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Tuiuti do Paraná sob parecer 1.830.622

Critérios de Inclusão

Para inclusão na amostra os pacientes deveriam apresentar as seguintes características: idade entre 21 a 60 anos, apresentar elementos dentários na região anterior (de canino direito a canino esquerdo) de maxila com defeito de papila gengival interdental de Classe I ou Classe II segundo a classificação de Nordland e Tarnow (1992); o paciente deveria apresentar boa higiene oral e bom estado de saúde oral.



Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra os pacientes que apresentassem processo inflamatório ou infeccioso na região alvo; faziam uso de prótese fixa (lentes de contato dentais, facetas, coroas) ou restaurações com resina composta extensa entre os sítios que receberão

aplicação de AH; história médica que comprometessem os resultados do estudo (alcoolismo, fumantes e dependentes químicos); histórico de reação alérgicas graves ou aos derivados do ácido hialurônico. Defeitos papilares severos Classe III segundo a classificação de Nordland e Tarnow (1992), pacientes gestantes; que façam uso de medicação tenha como efeito colateral hiperplasia de tecido gengival; estejam realizando tratamento odontológico na região anterior bem como tratamento ortodôntico.

Os indivíduos de pesquisa receberam um termo de consentimento esclarecido e informado, documento no qual a pesquisa foi explicada por escrito e também de forma verbal. Ao assinarem este documento autorizaram a sua participação na pesquisa assim como o uso das fotografias intra-orais, radiografias e tomografias para fins científicos respeitando as normas de pesquisa estabelecidas na resolução 466/12.

Tomada Fotográfica

Uma estrutura fixa da posição da cabeça do paciente foi utilizada para realizar as fotografias do estudo a qual possibilitou a padronização em todas as tomadas fotográficas que foram realizadas por um único operador. A máquina fotográfica que foi utilizada neste estudo é uma Câmera digital Canon com lente Canon 100 mm, macro, f 2.8. A posição da máquina fotográfica foi também padronizada pela estrutura referida acima, uma vez que esta apresenta espaço para a fixação do tripé, estabelecendo posição de altura e distância da câmera. As fotografias foram realizadas em 2 tempos: Tempo 0 - antes da primeira aplicação do AH; Tempo 1- 4 meses após a primeira aplicação do AH. Para a tomada fotográfica os pacientes tiveram os tecidos moles afastados por afastadores em acrílico, a fim de visualizar de forma mais adequada a região alvo da pesquisa.

Tomada Radiográficas

As radiografias intrabucais foram obtidas por meio do aparelho de Raios X intrabucal Heliodont Vario (Sirona, Bensheim, Alemanha), 10 mA e 70 kVp, tempo de exposição de 0,10 segundos com placa de fósforo do sistema VistaScan (Dürr Dental, Bissingen, Alemanha). Os pacientes foram radiografados sempre no mesmo aparelho e com o mesmo operador, respeitando os critérios do fabricante.

As tomadas radiográficas foram realizadas em 2 tempos sendo, Tempo 0 - antes da primeira aplicação do AH; Tempo 1 -4 meses após a primeira aplicação do AH. O objetivo da radiografia foi de avaliar o comportamento do AH perante estruturas ósseas.

Aplicação do AH

O ácido hialurônico utilizado para a pesquisa foi o Variodérm Plus® 24mg/ml. Previamente foi transportado o gel de AH da seringa de 1ml para várias seringas descartáveis de aplicação de insulina da marca BD com a quantidade necessária- agulha 30G - 8 mm e colocado 0,03ml de AH em cada seringa descartável. Utilizamos um total de 12 seringas descartáveis com 0,03 ml de AH as mesmas foram identificadas com o nome do paciente e a data de abertura para controle. Após o período de latência do anestésico tópico, os tecido bucais foram afastados, afim de facilitar a visualização da punção no local desejado, as aplicações foram de 2 a 3 mm do ápice da papila em 90° com o tecido gengival. Realizou-se um total de 3 aplicações de 0,03ml com intervalos de 30 dias.

Metodologia para mensuração dos dados obtidos

Em Radiografia

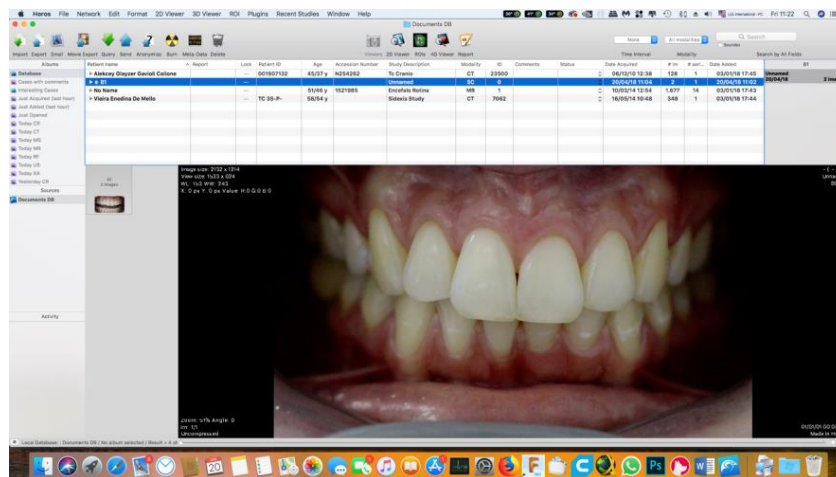
Um profissional calibrado realizou as medidas ósseas partir de uma linha horizontal que tangencia a borda da crista óssea alveolar paralelamente a outra linha que tangencia a borda

dos incisivos centrais. Uma terceira linha é traçada perpendicularmente unindo as outras duas que representa a altura da crista. As medidas foram realizadas através do *software* Sidexis (Sirona, Bensheim, Alemanha).

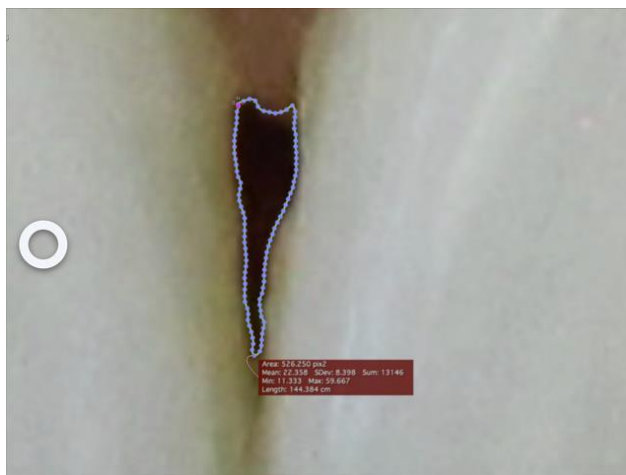


Em fotografia

Um operador calibrado e neutro aos resultados inerentes à pesquisa, Engenheiro da Computação, ficou responsável por coletar os resultados obtidos das imagens referente a T0 e T1. As fotos foram inicialmente importadas no formato JPEG para o *software* Osirix aprovado pelo FDA e foram convertidas para o formato DICOM através do *plug in* JPEG to DICOM. Para ser selecionada a área do triângulo negro e por fim determinar a altura, largura e área.



Após serem importadas para o Software Osirix, para maior precisão, foram delimitadas através de um Ipad pro e uma caneta Apple pencil, e depois de selecionadas obteve-se as medidas referente à altura, largura, e área do triângulo negro.



Depois de coletadas as informações referentes às medidas obtidas, foi encaminhado à um estatístico para realizar uma análise descritiva dos resultados obtidos

Avaliação Subjetiva

Os indivíduos preencheram um questionário ao final do tratamento para relatar o nível de satisfação após as aplicações de AH.

Logo após as aplicações, foi mostrado aos pacientes a Escala Analógica Visual (EVA) para saber se houve algum desconforto pós operatório que teve como objetivo auxiliar a aferição da intensidade da dor no paciente.

A EVA foi preenchida dentro das 72 horas após a aplicação, registrando o resultado sempre na evolução. O grau de dor foi valorado como 0 para ausência total de dor e 10 para nível de dor máxima suportável pelo paciente.



Resultados

Os resultados foram descritos por média, desvio padrão, mediana e amplitude. A comparação dos resultados das duas avaliações (antes e depois) foi feita usando-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon. Para a análise de erro de método foi usado este mesmo teste e estimados os erros de Dahlberg. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

A análise apresentada a seguir foi realizada com base nos dados de 4 pacientes avaliados em dois momentos (T0 antes e T1 depois do tratamento).

Comparação dos dois momentos de avaliação quanto às medidas de área, altura, largura e crista óssea alveolar:

Para cada uma das variáveis, testou-se a hipótese nula de que os resultados são iguais nas duas avaliações, versus a hipótese alternativa de que os resultados são diferentes. Na tabela abaixo são apresentadas estatísticas descritivas das variáveis e os valores de p dos testes estatísticos. Para a redução (absoluta e percentual), valores positivos indicam que houve diminuição na medida depois do tratamento. Já valores negativos indicam que houve aumento da medida depois do tratamento.

Tabela 1: Resultados das medidas de área, altura, largura e crista óssea alveolar.

Variável	Paciente	Avaliação			
		Antes	Depois	Redução (absoluta)	Redução (percentual)
Área	1	480,9	201,6	279,3	58,1
	2	552,8	136,8	416,0	75,3
	3	194,3	40,6	153,8	79,1
	4	377,4	68,8	308,6	81,8
	Média ± dp	401,4 ± 155,7	111,9 ± 72,1	289,4 ± 107,9	73,6 ± 10,7
	Mediana (min-max)	429,2 (194,3 – 552,8)	102,8 (40,6 – 201,6)	294 (153,8 – 416,0)	77,2 (58,1 - 81,8)
	p (antes x depois)	0,068			
Altura	1	79,5	48,2	31,3	39,3
	2	64,1	42,6	21,5	33,5
	3	33,2	23,6	9,6	28,9
	4	58,4	18,0	40,4	69,2
	Média ± dp	58,8 ± 19,2	33,1 ± 14,6	25,7 ± 13,2	42,8 ± 18,1
	Mediana (min-max)	61,3 (33,2 – 79,5)	33,1 (18,0 – 48,2)	26,4 (9,6 – 40,4)	36,4 (28,9 - 69,2)
	p (antes x depois)	0,068			
Largura	1	15,1	8,1	7,0	46,5
	2	15,2	7,5	7,6	50,2
	3	14,5	6,8	7,7	53,4
	4	12,5	7,0	5,6	44,5
	Média ± dp	14,3 ± 1,2	7,3 ± 0,6	7,0 ± 1,0	48,7 ± 3,9

	Mediana (min-max)	14,8 (12,5 – 15,2)	7,2 (6,8 – 8,1)	7,3 (5,6 – 7,7)	48,4 (44,5 - 53,4)
	p (antes x depois)	0,068			
Crista					
óssea	1	10,46	10,50	-0,04	-0,38
alveolar	2	10,98	11,19	-0,21	-1,91
	3	10,32	10,27	0,05	0,48
	4	9,39	9,48	-0,09	-0,96
	Média ± dp	10,3 ± 0,7	10,4 ± 0,7	-0,1 ± 0,1	-0,69 ± 1,01
	Mediana (min-max)	10,4 (9,4 – 11,)	10,4 (9,5 – 11,2)	-0,1 (-0,2 – 0,1)	-0,67 (-1,91 - 0,48)
	p (antes x depois)	0,068			

Avaliação de satisfação e dor:

Na tabela 2 são apresentados os resultados relativos às avaliações de satisfação e dor.

Paciente	Índice de satisfação	Dor
1	1	5
2	1	9
3	1	4
4	1	1
Mediana (min-max)	1 (1 – 1)	4,5 (1 – 9)

Tabela 2: Resultados das avaliações de índice de satisfação e dor.

Avaliação do erro de método:

Para cada uma das variáveis, em cada momento de avaliação, testou-se a hipótese nula de que os resultados das duas medidas são iguais, versus a hipótese alternativa de que os resultados são diferentes. Na tabela abaixo são apresentadas estatísticas descritivas das medidas e os valores de p dos testes estatísticos. Também são apresentados os valores do Erro de Dahlberg (pode-se dizer que esta medida é uma expressão da variabilidade observada entre as duas medidas. Sendo assim, quanto menor, mais próximas foram as duas medidas.

Tabela 3: Avaliação do erro de método.

Variável	Medida	n	Média	Desvio padrão	Diferença média	p*	Erro de Dahlberg
Área antes	1	4	401,4	155,7			
	2	4	396,6	150,0	-4,76	0,715	14,1
Área depois	1	4	111,9	72,1			
	2	4	106,1	54,6	-5,85	0,715	14,1
Altura antes	1	4	58,8	19,2			
	2	4	59,2	20,6	0,43	0,715	1,0
Altura depois	1	4	33,1	14,6			
	2	4	33,9	14,0	0,77	0,144	0,8
Largura antes	1	4	14,3	1,2			
	2	4	14,7	1,6	0,37	0,465	0,6
Largura depois	1	4	7,3	0,6			

	2	4	7,5	0,3	0,14	0,465	0,3
Crista óssea alveolar	1	4	10,29	0,66			
antes	2	4	10,29	0,65	0,00	0,999	0,01
Crista óssea alveolar	1	4	10,36	0,70			
depois	2	4	10,36	0,70	0,00	0,999	0,03

*Teste não-paramétrico de Wilcoxon, $p < 0,05$

Discussão

Este estudo clínico intervencional, teve como principal objetivo avaliar a eficácia da regeneração de papilas com ácido hialurônico, e a possibilidade de neoformação de crista óssea devido as propriedades já descritas do AH. Por se tratar de uma terapia inovadora com poucos relatos na literatura, realizamos um teste para avaliar o nível de dor e satisfação dos pacientes. Os resultados obtidos revelam que houve sim uma melhora no aspecto da papila, embora nem todos os casos tiveram um fechamento completo do espaço negro, entretanto todos os pacientes ficaram satisfeitos com o resultado e o nível de dor 9 de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) foi relatado por apenas 25% da amostra.

A obtenção de um resultado satisfatório para o fechamento de triângulos negros está diretamente relacionado à capacidade do cirurgião dentista em estabelecer um bom diagnóstico, para poder determinar se o tratamento será cirúrgico, não-cirúrgico ou invasivo ou não invasivo (9). Os tratamentos não invasivos são aqueles que desencadeiam pouca ou nenhuma morbidade ao paciente e a terapia com ácido hialurônico pode entrar nesta classificação, desta maneira, surge como uma vantagem quando se compara ao tradicional método cirúrgico. (2)

A recessão papilar pode estar associada ou não à doença periodontal e neste caso, o formato da coroa clínica e a posição radicular são fatores determinantes. Os dentes triangulares apresentam uma maior predisposição à deficiência de papilas sendo que o tratamento ortodôntico e a reanatomização da coroa clínica surgem como principal opção de tratamento. (10).

O ácido hialurônico vem sendo usado na periodontia devido suas funções bacteriostáticas, regeneradoras e antiinflamatórias. (11) e (12). Um dos objetivos do presente estudo foi a avaliar a capacidade reparadora do AH no tecido ósseo por meio de radiografias periapicais. De Brito Bezerra et al 2012, observaram uma melhora significativa na reparação de tecido ósseo e conjuntivo quando foi associado ácido hialurônico a 1% e matriz de colágeno (12). Neste estudo um aumento da crista óssea foi observado (Absoluto $0,1 \pm 0,1$ e Percentual $0,69\% \pm 1,01$) entretanto, este aumento não é significativo e uma amostra maior é necessária para estudos futuros.

Alguns autores sugerem que o tratamento para regeneração de papilas com ácido hialurônico seja indicado apenas para casos de recessões pequenas (2) (5). Outros, (13) dizem que o tratamento também é efetivo para recessões maiores que 1mm porém, o número de aplicações é um fator fundamental para se obter sucesso e para alguns casos para o efetivo fechamento do espaço negro é necessário aumentar o número de aplicações de três para cinco. Neste estudo, onde foram avaliadas as papilas Classe I e II de Nordland e Tarnow (1998), que podem ser consideradas pequenas recessões, observou - se uma redução absoluta da área do triângulo negro de $289,4 \pm 107,9$, em percentual esta redução foi de $73,6\% \pm 10,7$, isto é, houve um aumento de tecido gengival que reduziu a área do triângulo negro, resultados semelhantes por autores que estudaram este assunto (2), (5) tornando-se evidente um resultado favorável para casos com pequenas recessões. Já Awartani e Tanakis 2016, não obtiveram resultados tão

satisfatórios numa série de casos, relatando ter fechamento total do triângulo negro em menos que 20% dos casos. (8)

Além do número de aplicações, o intervalo entre elas, a quantidade e a direção da inserção do material são pontos discutidos nas demais pesquisas para regeneração de papilas com ácido hialurônico. Lee et al 2016, utilizaram 0,002 cc de gel qual foi introduzido a 45° de 2 a 3mm abaixo da ponta da papila totalizando até 5 aplicações com intervalo de 3 semanas. (13). Já Becker et al 2010, realizaram 3 aplicações 2 a 3 mm em sentido apical da papila com intervalo de 4 semanas totalizando menos que 0,2 ml de material e Dall'Magro et al 2016, aplicaram 0,1ml por região totalizando 2 aplicações com intervalo de 30 dias. Awartani e Tatakis 2016, realizaram aplicações na base da papila com 0,2ml de AH com 21 dias de intervalo. (2) (14) (8), Os pacientes desta pesquisa receberam 0,03ml de AH num intervalo de 30 dias entre elas com introdução do material a 45° em sentido apical da papila e pode-se observar com esta metodologia de aplicação uma diminuição da altura dos triângulo negro em média de 36,4% (28,9 - 69,2) e em largura de 42,% ± 18,1, traduzindo –se em uma diminuição da área total dos triângulos negro em média de 73,6% ± 10,7.

Com relação aos resultados obtidos, Becker et al 2010, solucionaram completamente 3 sítios dos 14 utilizados na pesquisa e 8 com resolução de 88 a 97%(2). Já Awartani e Tatakis 2016, dos 17 sítios tratados, três foram completamente solucionados cinco tiveram mais do que 50%, um dos sítios não obteve melhora , e oito tiveram apenas 30 % de redução(8). Lee et al 2016, dos 43 sítios tratados 29 foram completamente reconstruídos e os demais tiveram melhora de 39 a 96% (5). Neste estudo, observou-se melhora de 58,1% a 81,1% da área do triângulo negro dos casos tratados, e 28,9 à 62,2% de aumento da altura, e 44,5% à 53,4 % da largura da papila.

O fechamento completo dos defeitos e cicatrização , é caracterizado pelo aumento de tecido fibroso na região (12). Os pacientes desta pesquisa receberam a mesma quantidade e número de aplicações independente do tamanho do espaço negro, com o objetivo de avaliar o resultado de três aplicações, entretanto, nem todos os espaços foram fechados completamente. De acordo com Lee et al 2016, para casos com mais de 1mm pode surgir a necessidade de realizar até cinco aplicações. E este resultado pode se manter por ate 25 meses após a primeira a aplicação, esse fato se dá pelo ácido hialurônico se degradar naturalmente no corpo(13) (2). São necessários novos estudos para avaliar o comportamento tecidual a longo prazo. (5).

Foram coletadas informações importantes dos pacientes para avaliar o nível de dor logo após as aplicações e o nível de satisfação dos pacientes ao final do tratamento. A dor extrema foi relatada apenas por um paciente, enquanto dois sentiram desconforto apenas durante a aplicação, que foi cessada imediatamente após o término, e um não relatou qualquer desconforto. Quanto ao índice de satisfação 100% dos pacientes ficaram contentes com o resultado, indicariam e realizariam novamente se fosse necessário. Em relação à dor pode – se observar que o nível de dor foi de 4,5 (escala AVA) em média, nos casos apresentados neste estudo, um paciente relatou ter sentido desconforto extremo classificado como 9 na escala EVA, enquanto dois disseram ter sentido desconforto moderado e um desconforto leve, o que está em concordância com o estudo deAwartani e Tatakis 2016, , que também coletou informações de dor e nível de satisfação sendo a dor foi relatada pela maioria deles. Assim, pode-se dizer a anestesia é uma conduta adequada para a execução deste tratamento. (8)

Dos quatro pacientes que receberam o tratamento , apenas um teve reação adversa, com os mesmo sinais e sintomas observados nos dois casos relatados por Bertl et al 2017 (15). Por se tratar de uma reação restritamente inflamatória não foi necessário uso de antimicrobianos tendo os sintomas cessado em 3 dias. Este mesmo autor descreve que este tipo de reação apesar de não ser muito relatado na literatura, é esperado, uma vez que o material é injetado numa

região altamente vascularizada e o ácido hialurônico ser denso com capacidade hidrofílica, pode prejudicar temporariamente a irrigação das estruturas vizinhas.

Conclusão

1. A área do triângulo negro diminuiu nos casos avaliados na percentagem média de 73,6% \pm 10,7, portanto pode-se dizer que houve um aumento do volume da papila gengival com uma melhora na estética do sorriso;
2. Houve a sensação dolorosa durante a aplicação do ácido hialurônico em todos os casos em diferentes níveis da escala AVA, alertando para a necessidade de anestesia local para a realização do procedimento.
3. A satisfação dos pacientes ocorreu em todos os casos, provavelmente pela visível melhora da estética do sorriso, independente do fechamento do espaço negro na totalidade ou não.

Referências Artigo 1

1. Glim JE, Everts V, Niessen FB, Ulrich MM, Beelen RH. Extracellular matrix components of oral mucosa differ from skin and resemble that of foetal skin. *Archives of oral biology*. 2014;59(10):1048-55.
2. Becker W, Gabitov I, Stepanov M, Kois J, Smidt A, Becker BE. Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone: a pilot study. *Clinical implant dentistry and related research*. 2010;12(1):1-8.

3. Robert L. Hyaluronan, a truly “youthful” polysaccharide. Its medical applications. *Pathologie Biologie*. 2015;63(1):32-4.
4. Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2012;16(2):184.
5. Lee W-P, Seo Y-S, Kim H-J, Yu S-J, Kim B-O. The association between radiographic embrasure morphology and interdental papilla reconstruction using injectable hyaluronic acid gel. *Journal of periodontal & implant science*. 2016;46(4):277-87.
6. Bogaerde LV. Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2009;29(3).
7. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007;23:435-61.
8. Awartani FA, Tatakis DN. Interdental papilla loss: treatment by hyaluronic acid gel injection: a case series. *Clinical oral investigations*. 2016;20(7):1775-80.
9. Kovalik AC, Bonafé ETR, Pilatti GL, Santos F. Papila interdental: previsibilidade das técnicas reconstrutivas. *Braz J Periodontol*. 2011;21(3):22-32.
10. de Araújo Almeida G, Rocha DN. Recuperação de papila interdentária por meio de fechamento ortodôntico de diastema anterossuperior. *Revista Clínica de Ortodontia Dental Press*. 2015;14(5).
11. Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence international*. 2005;36(7).
12. de Brito Bezerra B, Mendes Brazão MA, de Campos MLG, Casati MZ, Sallum EA, Sallum AW. Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical - size bone defects. *Clinical oral implants research*. 2012;23(8):938-42.

13. 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. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2016;28(4):221-30.
14. kuhn Dall'Magro A, Dalacort M, dos Santos R, da Rocha RV, del Conte Valcanaia T, Dall'Magro E. Neoformação de papila gengival com ácido hialurônico: relato de caso. *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF*. 2016;21(1).
15. Bertl K, Gotfredsen K, Jensen SS, Bruckmann C, Stavropoulos A. Adverse reaction after hyaluronan injection for minimally invasive papilla volume augmentation. A report on two cases. *Clinical oral implants research*. 2017;28(7):871-6.

5.2 Artigo Científico 2

Artigo redigido de acordo com as normas da revista Journal of Periodontology 2000.

Reações Adversas Após Aplicação de Ácido Hialurônico (AH) para Regeneração de Papilas

Gabrielle Coelho Martins Granado, DDS

Especialista em Ortodontia pela Faculdade Ilapeo/Curitiba; Mestrando em Odontologia, área de concentração Ortodontia pela Faculdade Ilapeo

Afonso Monteiro, DDS

Especialista em Implantodontia pela SLMandic/Campinas; Especialista em Ortodontia pela UTP/Curitiba; Mestrando em Odontologia, área de concentração Ortodontia pela Faculdade Ilapeo

Ricarda Duarte da Silva, PhD

Doutora em Ciências Odontológicas pela USP/São Paulo; Professora dos cursos de pós-graduação da Ilapeo

Autor correspondente:

Gabrielle Coelho Martins

Alameda Dom Pedro II, 790

+55 41 3039-7400 gabimartins.ortodontia@gmail.com

Resumo

Ao se utilizar uma terapia inovadora como a injeção de ácido hialurônico (AH) para regenerar as papilas interdentais e conseqüentemente fechar os triângulos negros, com o objetivo de alcançar uma melhora na estética do sorriso, pode-se deparar com as possíveis complicações e reações adversas. Neste trabalho pretende-se apresentar um relato de caso de uma mulher, de 38 anos, que participou como voluntária em uma pesquisa com o uso de AH para regeneração papilar. Foram realizadas três aplicações de AH com intervalo de 4 semanas, e a paciente relatou dor severa, segundo a escala EVA (Escala Analógica Visual) nível 9, observou-se ainda enrijecimento do lábio e hematoma na segunda aplicação. Os sintomas foram diminuindo naturalmente ao longo de 7 dias. Não foi observado sinais de necrose ou infecção. Um possível comprometimento vascular local temporário devido a capacidade hidrofílica do AH é uma hipótese para explicar a reação adversa observada. Pequenos vasos podem ter sido comprimidos impedindo a irrigação normal, além da perfuração dos mesmos ao realizar-se a injeção do material.

Palavras-chaves: ácido hialurônico, papila, reações adversas.

Abstract

When using an innovative therapy such as the injection of hyaluronic acid (HA) to regenerate the interdental papillae and consequently to close the black triangles, in order to achieve an improvement in the aesthetics of the smile, one may come across the possible complications and adverse reactions . This paper intends to present a case report of a 38-year-old woman who participated as a volunteer in a study using AH for papillary regeneration. Three AH applications were performed with a 4-week interval, and the patient reported severe pain according to the EVA (Visual Analog Scale) level 9, and lip stiffness and hematoma were observed in the second application. The symptoms were naturally diminishing over 7 days. No signs of necrosis or infection were observed. A possible temporary local vascular impairment due to the hydrophilic capacity of HA is a hypothesis to explain the observed adverse reaction. Small vessels may have been compressed, preventing normal irrigation, as well as drilling them when injecting the material.

Key words: Hyaluronic acid, papila, adverse reaction.

Introdução

Desde que a estética gengival ganhou um espaço importante na odontologia, técnicas de reconstrução de papilas estão sendo aprimoradas com o objetivo de restabelecer a harmonia do sorriso. E a regeneração de papilas com AH vem sendo estudada por apresentar resultados promissores para o fechamento de triângulos negros e menor risco de morbidade aos pacientes quando comparada às técnicas cirúrgicas reconstrutivas tradicionais. (1) (2)

O AH, é um polissacarídeo que está naturalmente presente na pele desempenhando funções importantes como preenchimento intersticial, oferecendo viscoelasticidade ao tecido e hidratação, e é degradado durante o processo de envelhecimento. (1, 3), (4)

Na medicina tem seu uso amplamente difundido, não só na área da dermatologia como também na oftalmologia e reumatologia, devido suas propriedades de reparação tecidual, antiinflamatórias e cicatriciais. (5)

Ate o presente momento existem poucos relatos de reações adversas do uso de Ácido hialurônico , por se tratar de um material altamente biocompatível , que apresenta baixa taxa de reações alérgicas e de necrose. (6)

O caso clínico apresentado tem como objetivo relatar os efeitos adversos do tratamento para regeneração de papilas com ácido hialurônico. Por se tratar de uma terapia recente e inovadora, há poucos estudos na literatura advertindo sobre as possíveis reações indesejadas.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, caucasiano, 38 anos, procurou a clínica da Faculdade do ILAPEO, se queixando do espaço negro que tinha entre os incisivos centrais.

Durante o exame clínico, foi observado que a paciente tinha uma boa relação oclusal, com tamanho e proporção satisfatória dos dentes e paralelismo radicular e no exame de profundidade de sulco apresentou-se com periodonto saudável. Foi apresentando à paciente a possibilidade de participar de uma pesquisa que se propunha a tratar o espaços negros através da injeção de Ácido Hialurônico(AH) para regeneração de papilas, sendo o protocolo de pesquisa composto de três aplicações de 0,03ml de AH 24ml/mg num intervalo de 30 dias entre elas.

Após assinar o Termo de consentimento Livre e Esclarecido, a paciente foi submetida à anestesia local em forma de gel com aplicação tópica e logo após recebeu a primeira injeção de AH. Mesmo sob efeitos do anestésico tópico, relatou ter sentido desconforto durante a aplicação que cessou imediatamente ao final do procedimento. Trinta dias após, a paciente retornou à Faculdade para realizar a segunda aplicação, relatou ter sentido ainda mais dor que a primeira aplicação, dizendo que estava num nível quase insuportável, que se perpetuou pelas próximas 72 horas. Durante o procedimento houve um pequeno sangramento na região aplicada, entretanto cessou após a injeção. No dia seguinte, a paciente compareceu à clínica relatando extremo desconforto e inchaço no lábio superior.

Na parte externa do lábio, foi observado pontos vermelhos e extrema sensibilidade. (Figura 1).



Figura 1

Ao realizar o exame clínico, foi observado pontos cianóticos na parte interna do lábio e mucosa alveolar, indicando comprometimento da irrigação sanguínea do local e edema. (Figura 2)



Figura 2

Não foi prescrito antibiótico, por não apresentar focos de infecção, apenas analgésico para aliviar a dor. A sensibilidade e o inchaço desapareceram 3 dias após a intervenção, sem necessidade de terapia adicional. Após quatro semanas a paciente retornou relatando já ter visto melhora no aspecto da papila, entretanto estava com receio de realizar a última aplicação devido aos efeitos adversos. Foi realizado anestesia infiltrativa com mepivacaina 2% para realizar a última aplicação e desta vez, não apresentou reações indesejáveis.

Discussão

Há poucos estudos de efeitos colaterais de aplicação intraoral de AH descritas na literatura. Bertl et al 2017, tem o único relato publicado até o momento de reações adversas após aplicação de ácido Hialurônico para aumento de papilas relatados em dois casos clínicos(7). Estes autores realizaram em ambos os casos, injeções de AH, para reconstruir um volume ausente na região entre dente e implante, as reações relatadas foram de dor extrema, inchaço na mucosa e no lábio, e um dos pacientes ainda apresentou descoloração na pele (livedo

reticular) após a segunda aplicação de AH. No presente relato observou-se as mesmas reações inesperadas, entretanto o AH foi injetado na papila entre dentes hígidos.

O AH, é um material amplamente utilizado na medicina estética como preenchedor para recuperar o volume perdido e dar elasticidade ao tecido. Apesar de sua aplicação ser considerada segura, alguns efeitos colaterais foram relatados por Kopera et al 2015, como dor, inchaço, eritema e hematomas, e estas reações são leves e devem cessar naturalmente dentro de uma semana, e estes efeitos se dão pelo comprometimento vascular por compressão criado pelo AH. Bertl 2010, concorda com a afirmação de Kopera et al 2015, e ainda descarta a hipótese de reação alérgica devido ao fato dos sintomas terem aparecido em apenas um dos lados enquanto a aplicação foi bilateral e infecção por ter cessado sem o uso de antimicrobianos. (6) (8)

Crocco et al, afirmam, que um bom material preenchedor, é aquele que apresenta um bom resultado estético, tem uma boa duração, ser estável e com alta biocompatibilidade. (9)

Dentre essas características, o AH, é o material que mais se aproxima dessas características, entretanto ainda há algumas reações adversas que devem ser estudadas, Becker et al 2010 e Lee et al 2016, realizaram um estudo para regeneração de papilas utilizando o AH e não relatam reações adversas(1) (10). Num outro estudo de Awartani e Tanakis 2016, onde foi empregado questionário pós operatório, observaram que alguns pacientes relataram dor pós operatórias e eles consideram que , neste caso, a dor é uma reação adversa embora não tivesse sintomatologia associada(2). Sendo assim pode-se dizer que neste caso relatado a paciente apresentou como reação adversa dor intensa, segundo a escala EVA (Escala Analógica Visual) nível 9. Becker et al 2010 e Lee et al 2016, não incluíram questionário a fim de observar efeitos após a aplicação (1) (10).

Enquanto Lee et al 2016 e Becker et al 2010, utilizaram menos que 0,2 ml de AH em um único ponto de aplicação Bertl et al 2017, realizaram o procedimento introduzindo o gel de AH em 3 etapas, primeiramente foi criada um reservatório na mucosa acima da junção mucogengival para receber o material, logo após foi injetado na vestibular da mucosa da papila ausente e por fim 2 a 3mm em sentido apical. Os autores concluíram neste estudo que a aplicação na mucosa alveolar deve ser evitada com o objetivo de preservar as estruturas responsáveis pela irrigação envolvidas. No caso relatado neste estudo pode-se ter como uma das hipóteses da causa da reação adversa o lesionamento traumático de estruturas de irrigação da área alvo. (11) (1) (6)

Segundo Bertl et al 2017 reações adversas ocasionadas pela aplicação do AH, devem se ao fato desse material ser hidrofílico, ou seja, atrair moléculas de água na região preenchida, neste caso, resultar em uma obstrução completa ou parcial da irrigação vascular, e que estes efeitos vão diminuindo ao longo dos sete dias após a aplicação. Também confirmaram que as reações adversas ocorreram devido à aplicação ter sido realizada além da Junção mucogengival, ao ter sido criado um reservatório na região de mucosa alveolar para receber o material. Neste caso apresentado, apesar de as aplicações de AH não terem sido em mucosa, outra hipótese para a reação adversa é obstrução completa ou parcial da irrigação vascular. (6)

Conclusão

Apesar do ácido hialurônico ser um material que apresenta um resultado seguro e promissor, alguns cuidados devem ser tomados durante sua aplicação. É fundamental que o profissional que irá realizar a aplicação tenha conhecimento anatômicos das estruturas envolvidas.

É importante informar ao paciente que receberá o tratamento com AH, que apesar de raras, algumas reações podem ser esperadas.

Ainda necessitam estudos que tragam mais informações a respeito do uso de AH para regeneração de papilas.

Referências Artigo 2

1. Becker W, Gabitov I, Stepanov M, Kois J, Smidt A, Becker BE. Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone: a pilot study. *Clinical implant dentistry and related research*. 2010;12(1):1-8.
2. Awartani FA, Tatakis DN. Interdental papilla loss: treatment by hyaluronic acid gel injection: a case series. *Clinical oral investigations*. 2016;20(7):1775-80.
3. Glim JE, Everts V, Niessen FB, Ulrich MM, Beelen RH. Extracellular matrix components of oral mucosa differ from skin and resemble that of foetal skin. *Archives of oral biology*. 2014;59(10):1048-55.
4. Robert L. Hyaluronan, a truly “youthful” polysaccharide. Its medical applications. *Pathologie Biologie*. 2015;63(1):32-4.
5. Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2012;16(2):184.
6. Bertl K, Gotfredsen K, Jensen SS, Bruckmann C, Stavropoulos A. Adverse reaction after hyaluronan injection for minimally invasive papilla volume augmentation. A report on two cases. *Clinical oral implants research*. 2017;28(7):871-6.
7. Bertl K, Gotfredsen K, Jensen SS, Bruckmann C, Stavropoulos A. Can hyaluronan injections augment deficient papillae at implant - supported crowns in the anterior maxilla? A randomized controlled clinical trial with 6 months follow - up. *Clinical oral implants research*. 2017;28(9):1054-61.
8. Kopera D, Palatin M, Bartsch R, Bartsch K, O’Rourke M, Höller S, et al. An open-label uncontrolled, multicenter study for the evaluation of the efficacy and safety of the

dermal filler Princess VOLUME in the treatment of nasolabial folds. *BioMed research international*. 2015;2015.

9. Crocco EI, Oliveira Alves R, Alessi C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2012;4(3).

10. 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. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2016;28(4):221-30.

11. Lee W-P, Seo Y-S, Kim H-J, Yu S-J, Kim B-O. The association between radiographic embrasure morphology and interdental papilla reconstruction using injectable hyaluronic acid gel. *Journal of periodontal & implant science*. 2016;46(4):277-87.

6 Referências

1. Glim JE, Everts V, Niessen FB, Ulrich MM, Beelen RH. Extracellular matrix components of oral mucosa differ from skin and resemble that of foetal skin. *Archives of oral biology*. 2014;59(10):1048-55.
2. Becker W, Gabitov I, Stepanov M, Kois J, Smidt A, Becker BE. Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone: a pilot study. *Clinical implant dentistry and related research*. 2010;12(1):1-8.
3. Robert L. Hyaluronan, a truly “youthful” polysaccharide. Its medical applications. *Pathologie Biologie*. 2015;63(1):32-4.
4. Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2012;16(2):184.
5. Lee W-P, Seo Y-S, Kim H-J, Yu S-J, Kim B-O. The association between radiographic embrasure morphology and interdental papilla reconstruction using injectable hyaluronic acid gel. *Journal of periodontal & implant science*. 2016;46(4):277-87.
6. Bogaerde LV. Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2009;29(3).
7. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007;23:435-61.
8. Awartani FA, Tatakis DN. Interdental papilla loss: treatment by hyaluronic acid gel injection: a case series. *Clinical oral investigations*. 2016;20(7):1775-80.
9. Nordland WP, Tarnow DP. A classification system for loss of papillary height. *Journal of periodontology*. 1998;69(10):1124-6.
10. Cho HS, Jang HS, Kim DK, Park JC, Kim HJ, Choi SH, et al. The effects of interproximal distance between roots on the existence of interdental papillae according to the distance from the contact point to the alveolar crest. *Journal of periodontology*. 2006;77(10):1651-7.
11. Matarasso SL, Herwick R. Hypersensitivity reaction to nonanimal stabilized hyaluronic acid. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(1):128-31.
12. Bansal J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. *Indian journal of dental research*. 2010;21(4):575.
13. Kovalik AC, Bonafé ETR, Pilatti GL, Santos F. Papila interdental: previsibilidade das técnicas reconstrutivas. *Braz J Periodontol*. 2011;21(3):22-32.
14. Mansouri SS, Ghasemi M, Salmani Z, Shams N. Clinical application of hyaluronic acid gel for reconstruction of interdental papilla at the esthetic zone. *Journal of Islamic Dental Association of IRAN (JIDAI)*. 2013;25(2):2.

15. Radojkova-Nikolovska V, Popovska M, Minovska A, Belazelkovska Z. Influence of hyaluronic acid in periodontal tissue regeneration. *Balkan Journal of Stomatology*. 2013;17(2):61-4.
16. ROMANELLI J. Reabilitações estéticas gengivais compostas pela extrusão ortodôntica. *Revista Dental Press de Estética*. 2014;11(1).
17. de Araújo Almeida G, Rocha DN. Recuperação de papila interdentária por meio de fechamento ortodôntico de diastema anterossuperior. *Revista Clínica de Ortodontia Dental Press*. 2015;14(5).
18. Santana RB, Santana CMM. Human intrabony defect regeneration with rhFGF - 2 and hyaluronic acid-a randomized controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(7):658-65.
19. Matas Hennig MA, Marconato Mustafa J, Musskopf ML. Absence of interdental papilla–Systematic review of available therapeutic modalities. *Stomatos*. 2016;22(43).
20. kuhn Dall'Magro A, Dalacort M, dos Santos R, da Rocha RV, del Conte Valcanaia T, Dall'Magro E. Neoformação de papila gengival com ácido hialurônico: relato de caso. *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF*. 2016;21(1).
21. Tanwar J, Hungund SA. Hyaluronic acid: Hope of light to black triangles. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2016;6(5):497.
22. Tanwar J, Hungund SA. Hyaluronic acid: Hope of light to black triangles. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6(5):497-500.
23. 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. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2016;28(4):221-30.
24. 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;28(4):221-30.
25. Bertl K, Gotfredsen K, Jensen SS, Bruckmann C, Stavropoulos A. Adverse reaction after hyaluronan injection for minimally invasive papilla volume augmentation. A report on two cases. *Clinical oral implants research*. 2017;28(7):871-6.
26. Sadikoglu T, Nalbantgil D, Ulkur F, Ulas N. Effect of hyaluronic acid on bone formation in the expanded interpremaxillary suture in rats. *Orthodontics & craniofacial research*. 2016;19(3):154-61.
27. Sadikoglu TB, Nalbantgil D, Ulkur F, Ulas N. Effect of hyaluronic acid on bone formation in the expanded interpremaxillary suture in rats. *Orthod Craniofac Res*. 2016;19(3):154-61.
28. Bertl K, Gotfredsen K, Jensen SS, Bruckmann C, Stavropoulos A. Can hyaluronan injections augment deficient papillae at implant - supported crowns in the anterior maxilla? A

randomized controlled clinical trial with 6 months follow - up. *Clinical oral implants research*. 2017;28(9):1054-61.

29. Kolte AP, Kolte RA, Agrawal AA, Shirao T, Mankar K. Association between central papilla recession and gingival and interdental smile line. *Quintessence International*. 2018;49(3).

30. Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence international*. 2005;36(7).

31. de Brito Bezerra B, Mendes Brazão MA, de Campos MLG, Casati MZ, Sallum EA, Sallum AW. Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical - size bone defects. *Clinical oral implants research*. 2012;23(8):938-42.

7 Apêndice

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisa: Regeneração de papilas interdetais com o uso de Ácido Hialurônico (AH)

ILAPEO - Instituto Latino Americano de Pesquisa Odontológica

Telefone para contato: (41) 35956000

Prezado(a) Senhor(a)

O Sr.(a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como finalidade investigar a regeneração da papila gengival com substância de ácido hialurônico (AH) em forma de gel. Para a realização desta pesquisa o Sr.(a) permitirá que sejam tiradas **fotografias de seus dentes, não aparecendo nenhuma outra parte de seu rosto**, as fotografias serão tiradas na clínica do ILAPEO (Instituto Latino Americano de Pesquisa Odontológica) durante suas sessões rotineiras de tratamento. É preciso que compreenda e autorize a utilização das fotografias de seus dentes para fins de ensino e pesquisa. Sua participação é totalmente voluntária assim sendo o Sr.(a) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa com os pesquisadores ou entrar em contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa no telefone fornecido no cabeçalho.

Nesta pesquisa será aplicado nas áreas onde há defeito da papila gengival – “triângulos negros” - o ácido hialurônico (AH) substância em forma de gel utilizada na área Medicina e na Odontologia para diversos tratamentos, com sucesso cientificamente comprovado tais como

tratamento de doenças degenerativas e inflamatórias das articulações; na reposição do fluido sinovial; como veículo de liberação de fármacos em implantes cirúrgicos; na medicina estética; na oftalmologia; no restabelecimento da estética da região orofacial; entre outros. porém o tratamento de regeneração papilar ainda é estudo e não há garantias de resultado. Serão um total de 3 aplicações de 0,1ml de AH. Radiografias periapicais serão tomadas no decorrer da pesquisa em número de 3, antes da primeira aplicação, após a terceira aplicação e 3 meses após a última aplicação, essas radiografias serão tomadas no Ilapeo pelas funcionárias da radiologia sem qualquer custo. As radiografias periapicais são radiografias de eleição nos tratamentos odontológicos e o número de 3 radiografias não implica em riscos para a sua saúde.

Os requisitos para inclusão nesta pesquisa são: os pacientes que apresentam um elemento dentário na região anterior de maxila condenado e que os dentes adjacentes a este elemento dentário estejam presentes e em condições de saúde gengival e aspecto estrutural adequado; o paciente deve apresentar boa higiene oral. Serão excluídos da amostra os pacientes que apresentarem processo infeccioso na região alvo; história médica que comprometa os resultados do estudo (alcoolismo, fumantes e dependentes químicos) e pacientes com histórico de reações alérgicas graves.

Ao participar desta pesquisa o Sr.(a) não terá nenhum benefício direto, a não ser aquele proporcionado pelo seu tratamento odontológico e a possibilidade de melhora da estética do seu sorriso com a regeneração da papila gengival. Entretanto, esperamos que este estudo forneça informações importantes que contribuam para a Odontologia, o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos.

Como possíveis riscos os pesquisadores podem apontar desconforto no momento da aplicação, porém este desconforto é tolerável e somente no momento da aplicação. Como o

ácido hialurônico é um composto presente naturalmente em nosso organismo sua aplicação é segura, entretanto pode haver risco físico como acidente perfuro-cortante devido ao uso de agulha no momento da aplicação e conseqüentemente risco emocional ou psíquico, devido a algum tipo de trauma ou desconforto sofrido pelo paciente, mas tais riscos são os mesmos de outros procedimentos odontológicos e são bastante minimizados uma vez que os profissionais são habilitados e treinados nas áreas específicas e também devido a utilização de materiais e equipamentos adequados. O possível risco de reações alérgicas ao produto é apontado como raro na literatura, porém pacientes que relatam ter reações alérgicas medicamentosas graves serão excluídos da pesquisa. Aqueles que participarem da pesquisa e desenvolverem qualquer reação alérgica no mesmo momento terão o uso do anti-histamínico disponível na instituição e a instituição disponibiliza empresa de socorro médico com ambulância.

Para qualquer possível dano decorrente da pesquisa o Sr.(a) será assistido dentro da instituição. Assim, como os resultados da pesquisa serão divulgados e o Sr(a). terá acesso. Seu prontuário arquivado dentro da instituição não será acessado pelos pesquisadores.

Em caso de gastos decorrentes da pesquisa o Sr.(a) será ressarcido.

O Sr.(a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, exceto as do tratamento acordado com o Ilapeo, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto leia, por favor, os itens que se seguem:

1. Confirmo que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo à execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

2. Tendo em vista os itens acima apresentados, eu _____, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Obs.: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito

Pesquisador(es) responsável(is):

Prof^a. Dr^a. Ricarda Duarte da Silva (Orientadora do projeto)

Gabrielle Coelho Martins (Aluna do Mestrado Faculdade Ilapeo)

Telefone de contato: (41) 99936-9880

Questionário de satisfação do Tratamento com Ácido Hialurônico

O Sr(a) recebeu o tratamento com Ácido Hialurônico com o objetivo de melhorar esteticamente a deficiência de papilas que resultam em triângulos negros.

1- Numa escala de 0 a 10, como o Sr(a) classificaria a sua satisfação em relação ao tratamento proposto? _____

2- Se houvesse a oportunidade de estar realizando o mesmo tratamento para outros locais com deficiência de papilas o Sr(a) realizaria novamente?

SIM()

NÃO()

3- O Sr(a) indicaria o tratamento para outras pessoas que apresentem o mesmo problema?

SIM()

NÃO()

4- Sabendo que o tratamento realizado não é definitivo, devido ao Ácido Hialurônico ter permanência no organismo por um período de até 12 meses, o Sr(a) gostaria de realizar novamente o procedimento para manter os efeitos obtidos?

SIM()

NÃO()

8 Anexos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Regeneração de papilas interdetais utilizando Ácido Hialurônico (AH)

Pesquisador: Ricarda Duarte da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59984415.2.0000.5573

Instituição Proponente: INSTITUTO LATINO AMERICANO DE PESQUISA E ENSINO ODONTOLÓGICO -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.830.622

Apresentação do Projeto:

Título do projeto: Regeneração de papilas interdetais com o uso de Ácido Hialurônico (AH)

Instituição de Vínculo: Instituto Latino Americano de Ensino e Pesquisa Odontológico

Objetivo da Pesquisa:

1. Avaliar e comparar a área do triângulo negro correspondente ao defeito da papila gengival interdental antes e após a aplicação de ácido

Hialurônico; 2. Avaliar e comparar a altura da papila gengival antes e após a aplicação de ácido Hialurônico em defeitos de papilas interdetais; 3.

Avaliar radiograficamente o comportamento da crista óssea alveolar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

1) Risco físico devido ao fato do material gel de AH ser manipulado em seringas com agulhas podendo algum tipo de acidente pérfuro-cortante

ocorrer; 2) Risco emocional ou psíquico proveniente de algum tipo de trauma ao paciente ou desconforto durante o procedimento; 3) Risco de reações

alérgicas, apesar do AH ser altamente seguro devido a sua biocompatibilidade indivíduos com histórico de reações alérgicas graves serão excluídos

Endereço: Rua Treze de Maio, 538

Bairro: São Francisco

CEP: 80.510-030

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3311-5926

E-mail: etica@uninter.com

Link para as normas dos artigos científicos:

Artigo 1: <http://mchelp.manuscriptcentral.com/gethelpnow/tutorials/author.pdf>

Artigo 2: <https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/16000757/homepage/forauthors.html>