

A aplicação do ácido hialurónico na papila interdentária

Patrícia Sofia Martins Ribeiro

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 5 de junho de 2020

Patrícia Sofia Martins Ribeiro

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

A aplicação do ácido hialurónico na papila interdentária

Trabalho realizado sob a Orientação do Mestre Francisco
Magalhães

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

O autor

Declaração do Orientador

Eu, Francisco José Vieira de Magalhães, com a categoria profissional de monitor clínico do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador da Dissertação intitulada "*A aplicação de ácido hialurónico na papila interdentária*" do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Patrícia Sofia Martins Ribeiro, declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 5 de junho de 2020

O orientador

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer aos meus pais pela oportunidade de realizar este curso com sucesso e de me apoiarem sempre ao longo destes anos porque sem eles nada seria possível.

Gostava também de agradecer aos meus avós, padrinhos e primos por estarem sempre presentes em cada etapa da minha vida e por se preocuparem tanto comigo.

À minha irmã e ao meu cunhado por todas as gargalhadas que demos nos momentos mais difíceis deste percurso e por serem incansáveis e me darem tanto apoio.

Ao meu afilhado que mesmo sendo tão pequenino trouxe tanta alegria à minha vida.

Ao meu namorado pelo amor, carinho, apoio e compreensão que sempre me deu desde o primeiro dia.

À minha binómia, Nicole, por toda a ajuda, bons momentos passados e grande amizade que construímos e que se vai prolongar durante muitos anos! Tenho um carinho muito especial por ti!

Às minhas amigas, Ana e Sofia pela boa amizade construída ao longo deste percurso e por todo o apoio nos últimos anos.

Ao meu orientador, Mestre Francisco Magalhães, por toda a disponibilidade, ajuda, conhecimento e apoio prestado ao longo destes meses.

RESUMO

O ácido hialurónico é um polissacarídeo de alto peso molecular que desempenha um papel fundamental no funcionamento das matrizes extracelulares, contribuindo para a dinâmica tecidual, migração e proliferação celular. Quando sofre uma degradação excessiva, forma um polissacarídeo de baixo peso molecular, estando presente no tecido inflamatório. Assim sendo, desempenha um papel importante na sinalização de danos nos tecidos e na mobilização de células imunes, enquanto que os polissacarídeos de alto peso molecular suprimem a resposta imune, evitando um agravamento da inflamação.

O hialuronato tem atualmente diversas aplicações clínicas. Devido ao importante papel desempenhado na cicatrização, a administração de ácido hialurónico em locais de lesão periodontal poderá trazer efeitos positivos na regeneração do tecido periodontal e consequentemente ajudar no tratamento e recuperação dos mesmos. Pode também ser usado como agente antimicrobiano, auxiliando na raspagem e alisamento radicular e também na regeneração de defeitos ósseos periodontais. Assim sendo tem mostrado potencial anti-edematoso, antibacteriano, anti-inflamatório, de reparação tecidual, osteogénico, osteoindutor e analgésico.

A administração tópica deste ácido não desempenha somente um papel essencial no cuidado pós-operatório de pacientes que foram submetidos a procedimentos dentários, como também demonstra resultados positivos em pacientes portadores de úlceras orais. É também fortemente utilizado na área da estética facial através do preenchimento de rugas, sulcos, linhas de expressão e também na reconstrução da papila interdentária tornando-se bastante útil na correção do volume perdido, devolvendo assim a harmonização facial do paciente.

PALAVRAS-CHAVE

Medicina dentária, ácido hialurónico, papila interdentária, reconstrução do triângulo negro, regeneração tecidual.

ABSTRACT

Hyaluronic acid is a high molecular weight polysaccharide that plays a fundamental role in the functioning of extracellular matrices, contributing to tissue dynamics, migration and cell proliferation. When it suffers excessive degradation, it forms a low molecular weight polysaccharide and is present in inflammatory tissue. Therefore, it plays an important role in signaling tissue damage and mobilizing immune cells, while high molecular weight polysaccharides suppress the immune response, preventing further inflammation.

Hyaluronan currently has several clinical applications. Due to the important role played in healing, the administration of hyaluronic acid at sites of periodontal injury may have positive effects on the regeneration of periodontal tissue and consequently aid in its treatment and recovery. It can also be used as an antimicrobial agent, assisting in root scraping and smoothing and also in the regeneration of periodontal bone defects. Thus, it has shown anti-edematous, antibacterial, anti-inflammatory, tissue repair, osteogenic, osteoinductive and analgesic potential.

Topical administration of this acid not only plays an essential role in postoperative care of patients who have undergone dental procedures, but also show positive results in patients with oral ulcers.

It is also strongly used in the area of facial aesthetics by filling in wrinkles, furrows, expression lines and also in the reconstruction of the interdental papilla, making it very useful in the correction of lost volume, thus returning the patient's facial harmonization.

KEYWORDS

Dentistry, hyaluronic acid, interdental papilla, black triangles reconstruction, tissue regeneration.



ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO E HIPÓTESES	3
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
4. RESULTADOS	3
5. DISCUSSÃO	14
6. CONCLUSÕES	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

1. INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico, também conhecido como hialuronano ou hialuronato, é um polissacarídeo de alto peso molecular⁽¹⁻³⁾ com origem em várias fases do ciclo celular.^{(2),(4,5)} Desempenha um papel fundamental no funcionamento das matrizes extracelulares melhorando também a capacidade de cicatrização dos tecidos.^{(2),(4-6)} Está presente na pele^{(1),(5),(7-16)}, olhos^{(5),(8-10),(13),(15),(17)}, articulações^{(3),(5),(8-11)(13),(15-17)} e em grande parte dos tecidos e órgãos do nosso corpo^{(5),(8-10)(15)}, sendo um componente tanto dos tecidos duros como dos tecidos moles.^{(9),(16)} Contudo, apesar de estar presente em todos os tecidos periodontais encontra-se em maior quantidade nos tecidos não mineralizados nomeadamente na gengiva e ligamento periodontal.^{(3),(5),(16),(18)}

Este glicosaminoglicano não sulfatado apresenta um tempo médio de vida variável dependendo da atividade da enzima hialuronidase, sendo posteriormente metabolizado pelo fígado.^{(2),(9),(17),(19)} Quando sofre uma degradação excessiva, forma um polissacarídeo de baixo peso molecular, estando presente no tecido inflamatório gengival.⁽⁸⁾ Assim sendo, desempenha um papel importante na sinalização de danos nos tecidos⁽⁸⁾ e estimula a proliferação celular^{(8),(10)} enquanto que os polissacarídeos de alto peso molecular suprimem a resposta imune⁽¹⁰⁾, evitando um agravamento da inflamação.^{(5),(8),(10)} É importante realçar que no início do processo de cicatrização, os tecidos são ricos em hialuronato.^{(16),(18)}

O ácido hialurônico apresenta diversas aplicações clínicas. Devido ao importante papel desempenhado na cicatrização, a administração de hialuronano em locais de lesão periodontal^{(2),(8),(13)} poderá trazer efeitos positivos na regeneração do tecido periodontal e consequentemente ajudar no tratamento e recuperação dos mesmos.^{(2),(5),(9)} Pode também ser usado como agente antimicrobiano, auxiliando na raspagem e alisamento radicular^{(2),(5),(8,9)} e também na regeneração de defeitos ósseos periodontais.^{(2),(5),(12),(15),(20)} Por outro lado, a aplicação deste glicosaminoglicano juntamente com cirurgia periodontal poderá levar a uma melhoria no CAL (Clinical Attachment Level) e na recessão gengival.⁽¹⁸⁾ A realização de um retalho de posicionamento coronal ou coronário avançado em conjunto com a aplicação de hialuronano pode ser um método seguro para o tratamento das recessões gengivais classe I de Miller.⁽²¹⁾ Além disso, os hidrogéis de ácido hialurônico têm sido considerados seguros no tratamento de lesões pulpares.⁽¹⁹⁾ Poderá também aliviar os



sintomas e diminuir o tamanho das lesões do líquen plano.⁽⁶⁾

A administração tópica deste ácido não desempenha somente um papel essencial no cuidado pós-operatório de pacientes que foram submetidos a procedimentos dentários.^{(2),(10),(22)} Foram observados resultados positivos em pacientes portadores de úlceras orais.^{(2),(8)}

Este glicosaminoglicano é fortemente utilizado na área da estética facial através do preenchimento de rugas^{(11),(22-24)}, sulcos profundos e também na reconstrução da papila interdentária^{(1-4),(7),(17),(22,23),(25-29)}, tornando-se bastante útil na correção do volume perdido, devolvendo assim a harmonização facial do paciente.^{(2),(14),(24)} É também utilizado na cirurgia otológica^{(11),(30)}, ortopedia^{(5),(11,12),(14),(17),(30)}, oftalmologia^{(1),(5),(11),(14),(16),(30)} entre outras.

Assim sendo, o ácido hialurônico é de natureza higroscópica^{(3-5),(8),(10),(18),(20-22)} e tem capacidade de absorver a humidade do ambiente em que se encontra. Tem mostrado potencial anti-edematoso^{(2,3),(5),(9,10),(13),(15),(22)}, antibacteriano^{(2,3),(5),(9,10),(13),(15),(17),(22)}, anti-inflamatório^{(2,3),(5),(8-10),(13-15),(17,18),(22),(30)}, osteoindutor^{(2,3),(9),(15),(22)}, antioxidante⁽¹⁰⁾, fungostático^{(3),(9),(15),(22)}, pró-angiogénico^{(3),(9),(15),(22)}, biocompatível^{(2),(5),(10,11),(13),(15,16),(18),(20)} entre outros. O potencial anti-edematoso, antibacteriano e anti-inflamatório tem sido comprovado na terapia periodontal não cirúrgica.⁽⁹⁾ O efeito bacteriostático é benéfico nas bactérias encontradas nas lesões gengivais e periodontais nomeadamente *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* e *Staphylococcus aureus*.^{(5),(17)}

A aplicação do hialuronato está indicada em pacientes saudáveis^{(1),(17),(21)}, sem patologia periodontal^{(7),(21)} e sem restaurações interproximais.^{(4),(21)} No entanto, apresenta algumas contraindicações. Não deve ser utilizado em pacientes alérgicos^{(2),(5),(11)}, propensos a desenvolver cicatrizes hipertróficas⁽¹⁷⁾, em crianças, grávidas ou mulheres que estão a amamentar.^{(1),(7),(11),(17)} É também contraindicado em indivíduos fumadores.⁽¹⁾

Por fim, pode provocar reações secundárias como vermelhidão^{(5),(11),(17)}, edema^{(1),(5),(11),(17)}, hipersensibilidade ou dor no local da aplicação^{(1),(3),(5),(11),(17),(22),(26)} podendo este ficar isquémico.^{(3),(22)} No entanto, estes efeitos desaparecem após 24 a 48 horas.⁽¹⁷⁾

Existem diversas formas de aplicação deste glicosaminoglicano como por exemplo cremes, mousses, géis e injeções dérmicas e intradérmicas.^{(1-4),(7),(17),(22-29)}

2. OBJETIVO E HIPÓTESES

O objetivo deste trabalho é revisar sistematicamente alguma da literatura publicada sobre o ácido hialurónico, esclarecendo a suas vantagens na reconstrução da papila interdentária. A aplicação de ácido hialurónico na papila interdentária poderá ser um método seguro para aumentar o seu volume, melhorando assim a estética facial do paciente.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa na plataforma PUBMED utilizando as seguintes palavras-chave: "dentistry" OR "dental medicine" AND "hyaluronic acid" AND "interdental papilla" OR "black triangle reconstruction" AND "lack" OR "absence" AND "tissue regeneration". Foram selecionados artigos de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos até Dezembro de 2019, referentes à aplicação de ácido hialurónico na papila interdentária e os seus efeitos de forma a esclarecer a sua área de aplicação. Dois autores (FJVM, PSMR) selecionaram independentemente os títulos e resumos de artigos com potencial interesse. Foram eleitos artigos escritos em Inglês e em Espanhol e foram excluídos os restantes artigos visto não corresponderem ao objetivo inicialmente proposto. De seguida foram lidos os resumos dos artigos pertinentes de forma a compreender se o artigo respeitava os critérios anteriormente descritos. Posteriormente foi realizada uma compilação com todos os artigos relevantes encontrados com as várias combinações de palavras-chave e através do Mendeley citation manager, foram descartados os artigos duplicados. Seguidamente foram lidos todos os artigos na íntegra de forma a determinar se cumpriam o objetivo já descrito.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados da pesquisa

Após ser realizada uma pesquisa na base de dados PUBMED, foram obtidos um total de 248 artigos, como demonstrado na Figura 1. De seguida foram removidos os artigos duplicados obtendo assim cerca de 220 artigos para serem analisados através dos títulos e abstratos. Após esta análise estar concluída foram selecionados 31 artigos que foram utilizados nesta

revisão sistemática integrativa (fig. 1). Dos 31 artigos pertinentes, 11 (35,48%) são referentes à aplicação do ácido hialurónico na reconstrução da papila dentária, 16 (51,61%) retratam o uso deste glicosaminoglicano em diferentes áreas da medicina dentária, 1 (3,23%) aborda a restauração estética de um diastema através do uso de resina composta juntamente com ácido hialurónico, 2 (6,45%) artigos descrevem as reações adversas causadas por este ácido, e por fim, 1 (3,23%) é relativo à classificação de perda de altura da papila interdentária.

Os dados recolhidos sobre o tipo de recessão gengival, protocolo de aplicação do ácido hialurónico, marca/origem deste composto, quantidade administrada por papila interdentária, instruções pós-operatórias, efeitos secundários/adversos e follow-up são apresentados na tabela 1.

4.2. Descrição da análise quantitativa

Nestes estudos, um total de 88 pacientes com 211 perdas de papila interdentária foram submetidos à sua reconstrução com ácido hialurónico como demonstrado na tabela 2. Os pacientes fumadores e que não completaram todas as etapas do procedimento foram excluídos desta análise. Alguns estudos classificaram as recessões gengivais como classe I e II de Nordlan e Tarnow^{(1,2),(4),(7),(29)} enquanto que os restantes artigos não especificaram.^{(3),(17),(22,23),(25-28)} Apenas um artigo determinou se o biótipo gengival é fino ou espesso antes da realização deste procedimento⁽²⁹⁾ enquanto que outro artigo especificou apenas as reações adversas que ocorreram após a aplicação de ácido hialurónico na papila interdentária em dois casos clínicos.⁽³⁾ Por fim, um procedimento experimental efetuado em ratos foi realizado em laboratório.⁽²⁵⁾

4.3. Diferenças entre a primeira aplicação de gel de ácido hialurónico e o follow-up de 6 meses

Foram detetadas melhorias na papila interdentária adjacente a um dente ou implante na maioria dos estudos.^{(1,2),(4),(7),(17),(22,23),(25-29)} Entre a primeira aplicação de ácido hialurónico e o

período de 1 a 3 meses seguintes existiu uma melhoria notória no volume da papila interdentária.^{(2),(17)}

As diferenças entre a primeira aplicação de ácido hialurónico e o follow-up de 4-6 meses foram estatisticamente significativas ($p < 0,0001$) enquanto que nos dois últimos follow-ups realizados ($p > 0,12$) não houve diferenças relevantes.⁽¹⁾ Estas mudanças representam uma redução média de 62 e 41% na área do triângulo negro.⁽¹⁾ Em 4 meses, 13 locais sofreram uma redução de mais de 50%, sendo que em 2 desses locais, as papilas interdentárias foram completamente preenchidas.⁽¹⁾ Estes valores aumentaram no acompanhamento de 6 meses. Por outro lado, no estudo realizado por Spano et al.⁽⁷⁾, houve um preenchimento da papila interdentária de 1,75 mm entre a primeira aplicação de hialuronano e o follow-up de 6 meses. Assim sendo, houve uma melhoria na perceção da papila interdentária de 59,76 e 62,46% nas primeiras 6 semanas e 6 meses após a primeira aplicação.⁽⁷⁾

É importante referir que no estudo de Becker et al.⁽²⁷⁾ duas papilas interdentárias adjacentes a implantes e uma adjacente a um dente sofreram uma melhoria de cerca de 100%, enquanto que 7 locais tiveram uma melhoria de 94 a 97%.⁽²⁷⁾ Três locais melhoraram cerca de 76 a 88% e uma papila interdentária adjacente a um implante melhorou 57%.⁽²⁷⁾

Em dois estudos, os pacientes foram colocados aleatoriamente no grupo teste e no grupo controlo.^{(4),(22)} Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo teste e o grupo controlo relativamente aos parâmetros clínicos periodontais como por exemplo CAL, placa bacteriana e profundidade de sondagem.⁽²²⁾ No estudo de Bertl et al.⁽²²⁾ foi detetada uma redução mínima no triângulo negro no grupo teste e a altura óssea alveolar no local do implante permaneceu estável durante o follow-up de 6 meses.⁽²²⁾ Nenhum caso isolado mostrou uma diferença superior a 0,5 mm entre a primeira aplicação do ácido hialurónico e o follow-up de 6 meses.⁽²²⁾ O estudo de Abdelraof et al.⁽⁴⁾ foi o primeiro a mencionar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos teste e controlo na altura do triângulo negro na primeira aplicação deste composto ($p=0,718$), nem após 3 meses ($p = 0,640$) ou 6 meses ($p = 0,355$).⁽⁴⁾ A comparação entre a distância do vértice da papila interdentária e da área de contacto nos dois grupos mostrou que desde a primeira aplicação até aos 3 meses, o grupo teste apresentou uma diminuição superior

ao grupo controlo ($p = 0,025$).⁽⁴⁾ Por outro lado, no período de 3 a 6 meses não houve diferença estatisticamente significativa entre estes grupos ($p = 0,822$).⁽⁴⁾ Da primeira aplicação até aos 6 meses, o grupo teste apresentou uma diminuição significativamente maior do que no grupo controlo ($p = 0,047$).⁽⁴⁾

A relação entre as mudanças na distância do vértice da papila interdentária-área de contacto e os valores da área do triângulo negro revelaram que da primeira aplicação até aos 3 meses houve uma relação direta significativa entre as mudanças nestas duas distâncias ($p < 0,001$).⁽⁴⁾ No período de 3 a 6 meses, não houve relação estatisticamente significativa ($p = 0,07$).⁽⁴⁾ Por fim, desde a primeira aplicação até aos 6 meses houve uma relação significativa direta entre as mudanças nestas distâncias ($p = 0,001$).⁽⁴⁾

No estudo de Ni et al.⁽²⁹⁾ os pacientes foram diferenciados conforme o seu biótipo gengival. Apesar de não ter sido observado um aumento na altura ou volume da papila interdentária imediatamente após a aplicação de hialuronano⁽²⁹⁾ como aconteceu noutro estudo⁽²⁵⁾, existiram diferenças significativas entre a primeira aplicação deste composto e o follow-up de 3, 6 e 12 meses.⁽²⁹⁾ A altura da papila interdentária aumentou 0,311, 0,45 e 0,4mm desde a primeira aplicação até ao follow-up de 3, 6 e 12 meses respetivamente e após o tratamento, a área do triângulo negro foi reduzida em 0,31, 0,41 e 0,36 mm² respetivamente.⁽²⁹⁾ O aumento da altura da papila interdentária e a redução da área do triângulo negro foram significativos entre a primeira aplicação do ácido hialurónico e 3 ou 6 meses no grupo do biótipo gengival espesso.⁽²⁹⁾ No entanto, não existiu nenhuma diferença significativa no grupo do biótipo gengival fino.⁽²⁹⁾ Não houve diferença estatisticamente significativa na redução da área do triângulo negro entre a primeira aplicação de ácido hialurónico e o follow-up de 12 meses nos pacientes com o biótipo gengival espesso.⁽²⁹⁾

4.4. Taxa de reconstrução parcial e completa da papila interdentária

A taxa de reconstrução completa da papila interdentária é elevada na maioria dos casos analisados. No estudo de Lee et al.⁽²³⁾, um total de 29 locais mostraram uma taxa de 100% enquanto que 14 locais mostraram uma taxa de 39 a 96%.⁽²³⁾ Foi também observado uma redução da área, altura e largura do triângulo negro de 0,20 mm², 0,71 e 0,32 mm respetivamente.⁽²³⁾ Assim sendo, cada local mostrou uma taxa de reconstrução da papila

interdentária de 92,55%.⁽²³⁾ Por outro lado, noutra estudo de Lee et al.⁽²⁸⁾, foi encontrada uma taxa de reconstrução da papila interdentária de 88,80%, com cerca de 3,33 aplicações deste glicosaminoglicano. A área do triângulo negro, altura e largura da papila diminuíram cerca de 0,21 mm², 0,70 mm e 0,30 mm respetivamente.⁽²⁸⁾ A reconstrução completa da papila interdentária deu-se em 36 locais enquanto que os restantes 21 mostraram uma taxa de reconstrução parcial de 19 a 96%.⁽²⁸⁾ Quando comparados os valores iniciais com o follow-up foi visível uma diferença significativa.⁽²⁸⁾ Verificou-se também que à medida que o ponto de contacto e a crista óssea aumentaram, a área do triângulo negro, altura e largura inicial também acompanhou o aumento.⁽²⁸⁾ No entanto, a distância entre as raízes dentárias diminuiu.⁽²⁸⁾ Quando a distância entre o ponto de contacto e a crista óssea é igual ou inferior a 6 mm, foi observado uma taxa de reconstrução da papila interdentária de 100%. Porém, quando esta distância é superior a 6 mm verificou-se uma relação inversa com esta taxa.⁽²⁸⁾

4.5. Período de acompanhamento clínico

Os pacientes com perda de papila interdentária foram submetidos à aplicação de ácido hialurónico de forma a obter a sua regeneração.^{(1-4),(7),(17),(22,23),(25-29)} Para potenciar a reconstrução da papila interdentária um grupo restrito de papilas interdentárias foram submetidas novamente a este procedimento.^{(2),(27)} Assim sendo, 8 papilas foram novamente submetidas a uma aplicação deste glicosaminoglicano enquanto que 6 foram submetidas a três aplicações.⁽²⁷⁾

A maioria destes estudos acompanhou os pacientes durante os primeiros 6 meses após a primeira aplicação deste composto.^{(1),(4),(23),(27,28)} No entanto, alguns prolongaram este acompanhamento até 12 a 25 meses.^{(27),(29)}

4.6. Resultados obtidos no procedimento experimental realizado em ratos em laboratório

Foram também obtidos resultados satisfatórios em laboratório. Dois dias após a realização do protocolo, a papila interdentária aumentou de volume no grupo teste relativamente ao grupo controlo.⁽²⁵⁾ A distância interdentária foi comparada tanto no grupo controlo ($3,7 \pm 0,43$ mm no dia 0; e $3,8 \pm 0,39$ mm no dia 2) como no grupo teste ($3,7 \pm 0,28$ mm no dia 0;

e $3,8 \pm 0,30$ mm no dia 2).⁽²⁵⁾ Após a aplicação de PBS (solução tampão-fosfato salina) na papila interdentária, a superfície ficou plana e côncava. Por sua vez, após a aplicação de ácido hialurônico na papila, esta tornou-se convexa e foram detetados grânulos deste composto no interior da camada submucosa.⁽²⁵⁾

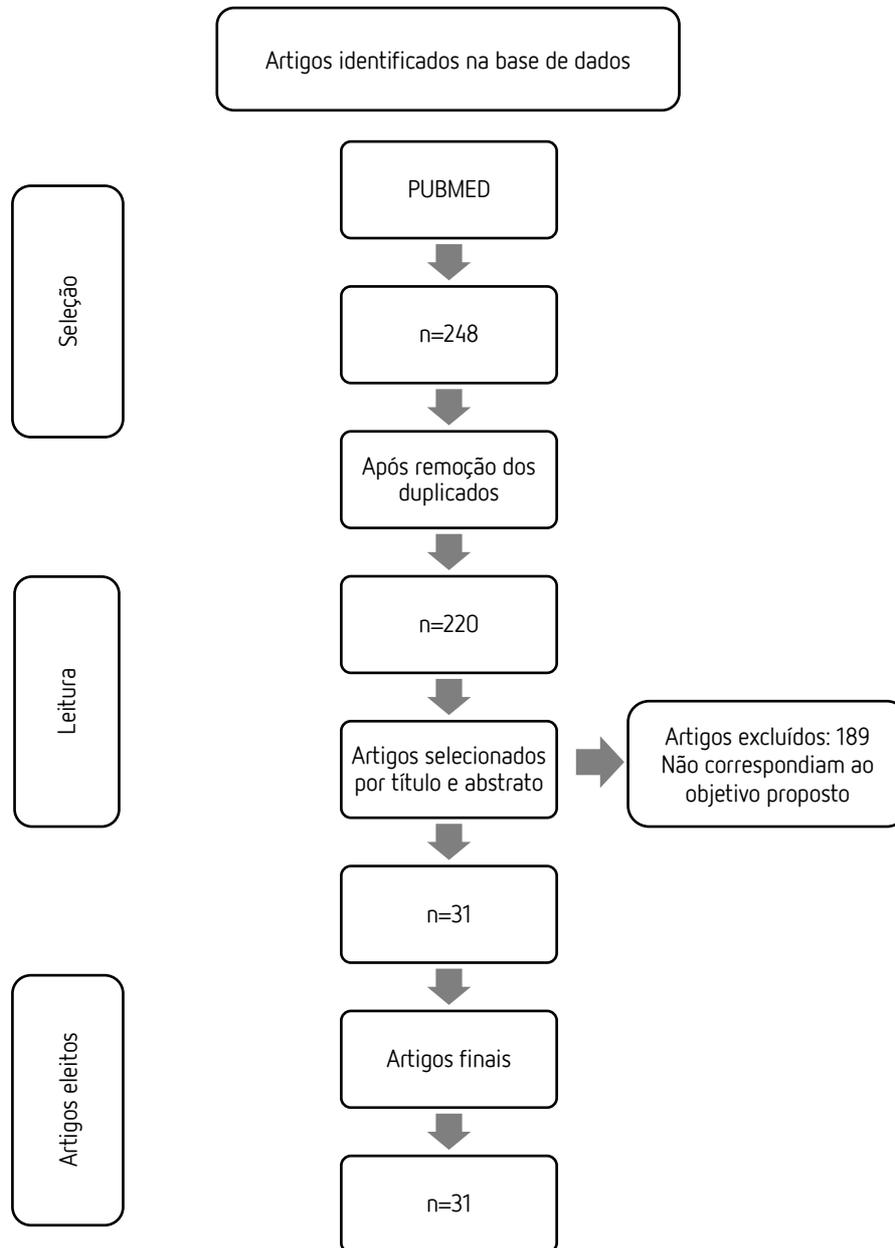


Figura 1: Esquema da seleção dos artigos pertinentes para esta revisão.

Autor/Ano	Tipo de recessão gengival	Forma de administração do Ácido Hialurônico	Marca / Origem do hialuronano	Quantidade administrada por papila interdentária	Instruções pós-operatórias	Efeitos secundários / Reações adversas	Follow-up
Awartani et al. ⁽¹⁾ 2015	Classe I ou II de Nordland e Tarnow.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestésiar o local; 2. Injetar o ácido no centro da papila interdentária; 3. Massajar a área durante 1 minuto; 4. Repetir o procedimento após 21 e 42 dias. 	Gel à base de Ácido Hialurônico de origem não animal	0,2 ml	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não escovar o local nas primeiras 24 h; 2. Uso de escova suave no primeiro dia; 3. Retomar a rotina de higiene oral após duas semanas. 	1. Edema e sensibilidade no local da injeção.	Uma vez por mês nos primeiros 6 meses após a primeira aplicação.
Tanwar et al. ⁽²⁾ 2016	Classe II de Nordland e Tarnow.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestésiar o local; 2. Injetar o ácido 2-3mm acima da ponta da papila interdentária. 	---	0,2 ml	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não escovar o local nas primeiras 24 horas; 2. Usar uma escova suave; 3. Evitar o uso de fio dentário no local da aplicação do ácido hialurônico. 	---	3 semanas (como não houve melhorias o procedimento foi repetido) e 3 meses após a primeira aplicação.
Bertl et al. ⁽³⁾ 2017	---	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestésiar o local; 2. Técnica de 3 passos: <ol style="list-style-type: none"> a. Criação de um reservatório abaixo da junção mucogengival; b. Injeção do ácido no meio da papila interdentária; c. Injetar o ácido 2-3 mm acima da ponta da papila interdentária; 3. Repetir o procedimento após 4 semanas. 	Hyadent Barrier Gel Origem não animal	<ol style="list-style-type: none"> a) 0,18 ml b) 0,12 ml c) 0,06 ml (0.36 ml)	---	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desconforto após o tratamento; 2. Dor severa; 3. Inchaço do lábio; 4. Aparecimento de um granuloma na junção mucogengival não detetado precocemente visto que o paciente não sentiu dor. 	3 e 6 meses após a segunda aplicação.

Abdelraouf et al. ⁽⁴⁾ 2019	Deficiência papilar tipo I ou II de Nordland e Tarnow	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestesiari o local; 2. Injetar o ácido 2-3mm acima da ponta da papila; 3. Fazer pressão na papila durante 1 min utilizando uma compressa. 	Restylane Lidocaine ou Solução salina Origem não animal	0,1 mm	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não escovar o local nas primeiras 24 h; 2. Usar colutório apenas 2 vezes ao dia; 3. Uso de escova suave; 4. Retomar a rotina de higiene oral após duas semanas. 	---	3 e 6 meses após a primeira aplicação.
Spano et al. ⁽⁷⁾ 2019	Classe I, II ou III de Nordland e Tarnow.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestesiari o local; 2. Proceder à curetagem do espaço interdentário e dos dentes adjacentes; 3. Fazer uma incisão horizontal de 3-5mm na mucosa alveolar a 2 mm apical da mucosa juncional; 4. Injetar o ácido hialurônico na papila interdentária; 5. Selar a margem gengival à volta da papila com cianoacrilato. 6. De seguida como reforço, administrar o ácido na papila; 7. Não é necessário suturar. 	Ácido Hialurónico de origem não animal	0,2 a 0,6 mL	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prescrição de Clorohexidina 0,12%; 2. Tomar ibuprofeno se necessário. 	---	2 anos após a primeira aplicação.
Sánchez et al. ⁽¹⁷⁾ 2017	Distância entre crista óssea e ponto de contacto: < 5 mm. Altura da papila interdentária: < 4 mm. É possível utilizar o Ácido Hialurónico para regenerar a papila interdentária.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestesiari o local; 2. Injetar o ácido na papila interdentária parando quando se observa isquemia no tecido; 3. Injetar o componente na ponta da papila; 4. 7, 14 e 21 dias depois repetir o mesmo procedimento. 	Ácido Hialurónico Vbiotek México a 3% Origem não animal	1 ml	---	---	---

Bertl et al. ⁽²²⁾ 2016	---	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestésiar o local; 2. Técnica de 3 passos: <ol style="list-style-type: none"> a. Criação de um reservatório abaixo da junção mucogengival; b. Injetar o ácido na mucosa abaixo da papila interdentária; c. Injetar o componente 2-3mm acima da ponta da papila. 3. Repetir o procedimento após 4 semanas. 	Hyadent Barrier Gel ou solução salina Origem não animal	d) 0,18 ml e) 0,12 ml f) 0,06 ml (0.36 ml)	---	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pressão no local da injeção; 2. Dor intensa; 3. Local da injeção fica isquêmico; 4. Lábio inchado e ou duro próximo ao local da injeção; 	4 semanas e 2 meses após a primeira aplicação.
Lee et al. ⁽²³⁾ 2016	---	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inserir a agulha num ângulo de 45°, 2-3mm abaixo da ponta da papila interdentária; 2. Para prevenir o fluxo de ácido hialurônico devido à pressão dos tecidos, foi injetado um total de 0,002 cc durante 5 sessões; 3. Repetir o procedimento até 5 vezes e/ou até não ser visível a perda da papila interdentária. É necessário um intervalo de 3 semanas entre cada aplicação. 	Teosyal Puresense Global Action® Origem não animal	0,002 cc	---	---	6 meses após a primeira aplicação.
Pi et al. ⁽²⁵⁾ 2017	---	<ol style="list-style-type: none"> 1. Injetar o ácido hialurônico na gengiva interdentária; 2. Após a injeção a papila aumenta visivelmente de volume, mas suaviza gradualmente. 	Restylane® ou PBS Origem não animal	---	---	---	---
Naorungroj ⁽²⁶⁾ 2017	---	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestésiar o local; 2. Injetar o ácido no meio da papila interdentária; 3. Massajar o local durante 1 minuto; 4. Repetir o tratamento após 21 e 48 dias com a seguinte dosagem: 0,2 e 0,05 cc respetivamente. 	JUVÉDERM® Ultra XC Origem não animal	0,2 cc	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uso de escova suave; 2. Não escovar o local nas primeiras 24 h. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desconforto / dor após a primeira injeção. 	2 semanas, 3, 6, 12 e 18 meses após a primeira aplicação.

Becker et al. ⁽²⁷⁾ 2009	---	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestésiar o local; 2. Injetar o ácido 2-3 mm acima da ponta da papila interdentária; 3. Se necessário repetir o procedimento após 3 semanas e até 3 vezes. 	Restylane® Origem não animal	Menos de 0,2 ml	---	---	6 a 25 meses após a primeira aplicação.
Lee et al. ⁽²⁸⁾ 2016	---	<ol style="list-style-type: none"> 1. Injetar o ácido 2-3 mm acima da papila interdentária; 2. Repetir o procedimento até 5 vezes, num intervalo de 3 semanas, de forma a prevenir o fluxo de retorno deste componente; 3. Moldar a papila no sentido incisal fazendo pressão com a ajuda de uma compressa. 	Teosyal Puresense Global Action® Origem não animal	0,01 cc	---	---	A cada 3 semanas até o procedimento estar completo e 6 meses após a primeira aplicação.
Ni et al. ⁽²⁹⁾ 2019	Classe I ou Classe II de Nordland e Tarnow. Determinar previamente o biótipo gengival.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestésiar o local; 2. Injetar o ácido na base da papila interdentária; 3. Fazer pressão no local; 4. Repetir o procedimento após 3 e 6 semanas. 	Gel de Ácido Hialurónico	0,05 a 0,1 ml	---	Sem reações adversas.	3, 6 e 12 meses após a primeira aplicação.

Tabela 1: Dados relevantes obtidos a partir dos estudos recolhidos.

Autor / Ano	Nº pacientes	Idade	Sexo	Nº papilas interdentárias	Maxila	Mandíbula
Awartani et al. ⁽¹⁾ 2015	9	22-55 anos	Feminino	17	13	4
Tanwar et al. ⁽²⁾ 2016	1	24 anos	Feminino	1	1	--
Bertl et al. ⁽³⁾ 2017	2	28 e 30 anos	Feminino	--	--	--

Abdelraouf et al. ⁽⁴⁾ 2019	8	21-47 anos	---	30	---	---
Spano et al. ⁽⁷⁾ 2019	3	51,7 ± 12,7 anos	Feminino	4	4	---
Sánchez et al. ⁽¹⁷⁾ 2017	1	24 anos	Feminino	1	1	---
Bertl et al. ⁽²²⁾ 2016	21	30 ± 6,4 anos	12 Feminino 9 Masculino	21	21	---
Lee et al. ⁽²³⁾ 2016	10	27-35 anos	6 Feminino 4 Masculino	43	43	---
Pi et al. ⁽²⁵⁾ 2017	---	---	---	---	---	---
Naorungroj ⁽²⁶⁾ 2017	1	36 anos	Feminino	1	1	---
Becker et al. ⁽²⁷⁾ 2009	11	55,8 anos	7 Feminino 4 Masculino	14	---	---
Lee et al. ⁽²⁸⁾ 2016	13	27-35 anos	7 Feminino 6 Masculino	57	57	---
Ni et al. ⁽²⁹⁾ 2019	8	28-60 anos	Feminino	22	17	5

Tabela 2: Dados relevantes acerca do número de pacientes e papilas interdentárias submetidos ao procedimento.

5. DISCUSSÃO

5.1. Ácido hialurónico

O hialuronato pode ser de origem natural, quando é produzido pelo nosso organismo, ou sintético, tendo origem animal ou não animal.^{(1),(3,4),(7),(17),(22,23),(25-28)} O ácido hialurónico de origem animal é obtido a partir do humor vítreo da vaca⁽¹⁷⁾, enquanto que o gel de hialuronato de origem não animal é produzido a partir da fermentação bacteriana da espécie *Streptococcus*^{(3),(7),(17),(23),(27)} reticulado com éter diglicidílico butanodiol (BDDE) e estabilizado e suspenso numa solução tampão-fosfato salina (PBS) com pH 7 e concentração de 20 mg/mL.^{(4),(27)} A sua produção é aprovada e realizada de acordo com as normas da Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA).^{(2),(4),(17),(27)}

Na área da medicina dentária o hialuronano poderá ter efeitos positivos no aumento gengival através de cirurgia mucogengival^{(2),(5)}, patologias da articulação temporomandibular^{(5),(13),(17)}, cirurgia ortognática e maxilofacial.⁽¹⁷⁾ Poderá também ser utilizado para diminuir a hemorragia durante a sondagem periodontal⁽²⁵⁾, durante a colocação de um implante dentário⁽⁸⁾ e levantamento do seio maxilar.⁽⁸⁾

Por fim, o ácido hialurónico apresenta diversas funções nomeadamente regulação da pressão osmótica^{(4,5),(8),(13),(16,17)}, estabilização dos tecidos favorecendo a sua regeneração^{(4),(17),(19)}, preenchimento de espaço^{(5),(17),(21)}, lubrificação de tecidos^{(1),(4,5),(8),(12,13),(16,17),(21)}, permite uma cicatrização com pouca fibrose^{(3,4),(17)} entre outras.

5.2. Papila interdentária

A papila interdentária é a porção gengival que ocupa a área interproximal de dois dentes adjacentes.⁽⁴⁾ Possui características moleculares, histológicas e anatómicas diferentes dos restantes tecidos da cavidade oral.⁽¹⁾ A sua perda é uma das condições periodontais mais difíceis de tratar por ser uma área anatómica delicada, reduzida e com pouco fluxo sanguíneo, limitando assim as técnicas cirúrgicas que podem ser utilizadas para a sua reconstrução.^{(4),(23),(29)} A perda da papila interdentária pode surgir devido a vários fatores como por exemplo devido à forma da coroa do dente, posição do contacto interproximal e das raízes do dente, presença de uma doença periodontal e idade do paciente.⁽¹⁾ Esta perda

da papila interdentária afeta a estética na região anterior da maxila^{(4),(22,23),(25,26),(28,29)}, pode levar à presença de cáries dentárias⁽⁷⁾, impactação alimentar^{(4),(7),(22,23),(25),(28,29)} ou acumulação de placa bacteriana^{(7),(26),(29)}, podendo também alterar a pronúncia de palavras.^{(7),(23),(25,26),(28)} Devido à extrema importância desta área, foram desenvolvidas técnicas cirúrgicas e não cirúrgicas para restaurar a perda da papila interdentária.⁽¹⁾ A técnica cirúrgica mais recorrente é a cirurgia periodontal.^{(4),(29)} Porém, foi considerada invasiva e o sucesso é limitado.^{(1),(29)} Em contrapartida, o tratamento ortodôntico^{(1),(23)} e/ou stripping⁽¹⁾, tratamento restaurador^{(1),(23)} e protético⁽²³⁾ são alguns exemplos de técnicas não cirúrgicas, não invasivas que podem ser utilizadas isoladamente ou em simultâneo.^{(1),(23)} A técnica mais recentemente proposta é a aplicação de ácido hialurônico na papila interdentária por ser uma técnica minimamente invasiva e não cirúrgica.⁽³⁾ No entanto, se for necessário, a aplicação de ácido hialurônico pode ser feita juntamente com uma incisão na mucosa alveolar.⁽⁷⁾ Como o hialuronato é muito utilizado na estética facial para diminuir rugas e repor o volume perdido dos tecidos^{(22),(28)}, apresenta características vantajosas que podem permitir a regeneração da papila interdentária.^{(1-4),(7),(17),(22,23),(25-29)}

5.3. Regeneração da papila interdentária

É possível reconstruir papilas interdentárias com aplicações de gel de ácido hialurônico^{(1-4),(7),(17),(22,23),(25-29)} no entanto, a taxa de sucesso é dependente da quantidade de área perdida.^{(4),(23)} A papila interdentária é uma área pequena por isso é necessária precisão na aplicação deste glicosaminoglicano.^{(23),(28)} Pode ser aumentada utilizando até cinco aplicações deste composto com intervalo de 3 semanas.⁽²⁸⁾ É possível existir um aumento após as 5 aplicações^{(7),(23)}, no entanto a área que sofre um aumento é cada vez menor e por isso existem limitações.⁽²³⁾ Segundo Spano et al.⁽⁷⁾, pode ser necessário realizar uma intervenção cirúrgica para potenciar a regeneração completa da papila interdentária.^{(2),(7)} Para tal é necessário fazer uma incisão horizontal na mucosa alveolar acima da papila interdentária para criar um túnel subperióstico.⁽⁷⁾ Este túnel é criado com o intuito de mobilizar a papila interdentária para a aplicação do hialuronano.⁽⁷⁾ Assim sendo, a papila interdentária recupera o volume perdido numa consulta única independentemente de o defeito ser adjacente a um dente ou a implante.⁽⁷⁾ Por outro lado, Awartani et al.⁽¹⁾, relataram

a aplicação de hialuronato em papilas interdentárias com recessão classe I e II de Nordland e Tarnow⁽³¹⁾, referindo um aumento de 0,5 mm em 6 meses.⁽¹⁾ Este valor é relativamente menor quando comparado com o método cirúrgico.

Após a realização do exame inicial da papila interdentária, Lee et al.⁽²³⁾ revelaram que os pacientes com uma área de triângulo negro, altura ou largura até 0,25 mm², 1 ou 0,5 mm, respetivamente, apresentaram na maioria dos casos uma regeneração completa da papila interdentária.⁽²³⁾ Outro estudo do mesmo autor revelou que a distância entre o ponto de contacto e a crista óssea é um fator importante para existir uma regeneração completa da papila interdentária.⁽²⁸⁾ Quando o valor do ponto de contacto e a crista óssea é igual ou inferior a 5 mm, não há perda de papila interdentária ou esta é muito reduzida.⁽²⁸⁾ O ácido hialurónico tem a capacidade de aumentar previsivelmente 1 mm da papila interdentária na direção vertical.⁽²⁸⁾ Assim sendo, é possível utilizar um valor de referência de 6 mm para a distância entre o ponto de contacto e a crista óssea de forma a ser possível obter uma regeneração bem sucedida da papila interdentária.⁽²⁸⁾ O mesmo não seria possível com valores superiores a 6.⁽²⁸⁾ A distância entre o ponto de contacto e a crista óssea está relacionada com a área, altura e largura do triângulo negro e não com a distância interproximal das raízes dentárias.⁽²⁸⁾

Dois autores referiram uma diminuição significativa entre a base da papila interdentária e área de contacto no grupo teste.^{(4),(27)} Porém, no estudo de Bertl et al.⁽²²⁾, não foram obtidas diferenças significativas entre os dois grupos ao longo do tempo.

De acordo com Bertl et al.⁽³⁾, foram detetados efeitos adversos após a aplicação de ácido hialurónico em dois casos clínicos. Estes efeitos consistem em sensibilidade na mucosa alveolar e pele e inchaço unilateral do lábio.⁽³⁾ Estes efeitos surgiram após a aplicação deste composto, sendo dolorosos para os pacientes mas melhoraram ao fim de uma semana.⁽³⁾ Estes efeitos secundários podem estar relacionados com o comprometimento vascular.⁽³⁾ O hialuronato pode provocar compressão dos vasos sanguíneos ou mais raramente pode ocorrer uma aplicação intravascular, especialmente intra-arterial.⁽³⁾ Assim sendo, este composto pode ser transportado pelo fluxo sanguíneo para vasos de pequenas dimensões e provocar uma embolia, podendo ocorrer perto ou não do local de aplicação.⁽³⁾ Estes efeitos não são maioritariamente observados visto que a circulação colateral consegue fornecer sangue a estes tecidos.⁽³⁾ Um possível tratamento para a obstrução dos vasos sanguíneos é

a aplicação subcutânea de hialuronidase, ácido acetilsalicílico via oral, aplicação de compressas quentes e massajar o local.⁽³⁾ Contudo, só a aplicação de hialuronidase após os efeitos secundários serem visíveis parece diminuir as complicações referidas anteriormente.⁽³⁾

Não foram observados efeitos secundários na maioria dos artigos analisados por isso o hialuronano é considerado seguro.^{(2),(4),(7),(17),(23),(25),(27-29)}

O estudo de Ni et al.⁽²⁹⁾, é o primeiro a relatar que o biótipo gengival deve ser determinado antes de realizar o protocolo de aplicação do ácido hialurónico visto que os resultados demonstram que o biótipo gengival espesso tem uma resposta mais eficaz à aplicação de ácido hialurónico do que o biótipo gengival fino.⁽²⁹⁾ A grande diferença histológica entre os dois biótipos gengivais encontra-se na espessura da camada de tecido conjuntivo.⁽²⁹⁾ No tecido conjuntivo de um biótipo gengival espesso existem mais fibras de colagénio e fibroblastos.⁽²⁹⁾ A aplicação de hialuronato pode potenciar estas características e levar a um aumento do volume dos tecidos moles.⁽²⁹⁾ Ni et al.⁽²⁹⁾, também verificaram que não houve um aumento do volume e/ou altura da papila interdentária logo a seguir à aplicação deste composto sendo o oposto relatado por Pi et al..⁽²⁵⁾ O volume da papila interdentária sofreu alterações visuais imediatas, no entanto suavizou logo de seguida.⁽²⁵⁾ Dois dias após a realização do protocolo, a papila interdentária aumentou de volume no grupo teste relativamente ao grupo controlo.⁽²⁵⁾ Esta tornou-se convexa e foram detetados grânulos de hialuronano no interior da camada submucosa.⁽²⁵⁾ Este procedimento foi realizado em laboratório em ratos ao contrário dos restantes estudos. O volume obtido noutros estudos deveu-se à proliferação de fibroblastos gengivais ou à absorção de água provocado pelo ácido hialurónico.⁽²⁹⁾

Uma das primeiras queixas dos pacientes foi a dor sentida no momento da aplicação do hialuronano.^{(1),(26)} No entanto, esta dor é relativamente menor quando comparada ao método cirúrgico.⁽⁷⁾ É também possível existir recidivas da papila interdentária ao longo do tempo visto que o hialuronato é degradado pelo corpo humano e por isso tem uma permanência limitada na papila interdentária.^{(1),(23),(27),(29)}

A diferença entre os resultados obtidos pode ser devido a vários fatores como por exemplo o gel de ácido hialurónico utilizado, técnica de aplicação, quantidade administrada, número

de aplicações efetuadas e por fim, se a papila interdentária está adjacente a um dente ou implante.⁽⁴⁾

6. CONCLUSÕES

O ácido hialurónico é vantajoso para a regeneração da papila interdentária visto que é considerado um método seguro, biocompatível, minimamente invasivo quando comparado com o método cirúrgico e apesar de ser degradado pelo corpo humano, permanece no organismo até 24 meses.

A distância entre o ponto de contacto e a crista óssea está relacionada com a área, altura e largura do triângulo negro. Assim sendo, o hialuronano é vantajoso na regeneração total de pequenas perdas de papila interdentária e é possível obter uma regeneração completa se esta distância for igual ou inferior a 6mm. No entanto, é necessário aumentar o tempo de estudo de forma a determinar a presença de recidivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Awartani FA, Tatakis DN. Interdental papilla loss: treatment by hyaluronic acid gel injection: a case series. *Clin Oral Investig*. 2016 Sep;20(7):1775–80.
2. Tanwar J, Hungund SA. Hyaluronic acid: Hope of light to black triangles. Vol. 6, *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. India; 2016. p. 497–500.
3. 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. Vol. 28, *Clinical oral implants research*. Denmark; 2017. p. 871–6.
4. Abdelraouf SA, Dahab OA, Elbarbary A, El-Din AM, Mostafa B. Assessment of Hyaluronic Acid Gel Injection in the Reconstruction of Interdental Papilla: A Randomized Clinical Trial. *Open access Maced J Med Sci*. 2019 Jun;7(11):1834–40.
5. Bansal J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration. *Indian J Dent Res*. 2010;21(4):575–8.
6. Shetty RR, Burde KN, Guttal KS. The Efficacy of Topical Hyaluronic Acid 0.2% in the Management of Symptomatic Oral Lichen Planus. *J Clin Diagn Res*. 2016 Jan;10(1):ZC46-50.
7. Spano SJ, Ghilzon R, Lam DK, Goldberg MB, Tenenbaum HC. Subperiosteal Papilla Augmentation With a Non-Animal-Derived Hyaluronic Acid Overlay Technique. *Clinical advances in periodontics*. United States; 2019.
8. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, et al. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(4):572–82.
9. Eliezer M, Imber J-C, Sculean A, Pandis N, Teich S. Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019;23(9):3423–35.
10. Lopez MA, Manzulli N, D'Angelo A, Candotto V, Casale M, Lauritano D. The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of mucositis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Dec;31(4 Suppl 2):115–8.
11. Shahrabi Farahani S, Sexton J, Stone JD, Quinn K, Woo S-B. Lip nodules caused by hyaluronic acid filler injection: report of three cases. *Head Neck Pathol*. 2012 Mar;6(1):16–20.
12. Zhai P, Peng X, Li B, Liu Y, Sun H, Li X. The application of hyaluronic acid in bone regeneration. *Int J Biol Macromol*. 2019 Nov;
13. Shuborna NS, Chaiyasamut T, Sakdajeyont W, Vorakulpipat C, Rojvanakarn M, Wongsirichat N. Generation of novel hyaluronic acid biomaterials for study of pain in third molar intervention: a review. *J Dent Anesth pain Med*. 2019 Feb;19(1):11–9.
14. Mueller A, Fujioka-Kobayashi M, Mueller H-D, Lussi A, Sculean A, Schmidlin PR, et al. Effect of hyaluronic acid on morphological changes to dentin surfaces and subsequent effect on periodontal ligament cell survival, attachment, and spreading. *Clin Oral Investig*. 2017 May;21(4):1013–9.
15. Zhao N, Wang X, Qin L, Zhai M, Yuan J, Chen J, et al. Effect of hyaluronic acid in bone formation and its applications in dentistry. *J Biomed Mater Res A*. 2016 Jun;104(6):1560–9.
16. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal

- healing. *Dent Update*. 2002 Apr;29(3):144–8.
17. Sánchez DC, Yáñez Ocampo BR, Esquivel Chirino CA. Uso de ácido hialurónico como alternativa para la reconstrucción de la papila interdental. *Rev Odontológica Mex* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2020 Jan 14];21(3):205–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1870199X17300605>
 18. Fawzy El-Sayed KM, Dahaba MA, Aboul-Ela S, Darhous MS. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2012 Aug;16(4):1229–36.
 19. Ahmadian E, Eftekhari A, Dizaj SM, Sharifi S, Mokhtarpour M, Nasibova AN, et al. The effect of hyaluronic acid hydrogels on dental pulp stem cells behavior. *Int J Biol Macromol*. 2019 Nov;140:245–54.
 20. Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G. Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial. *Quintessence Int*. 2013 Mar;44(3):231–40.
 21. Pilloni A, Schmidlin PR, Sahrman P, Sculean A, Rojas MA. Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2019 Mar;23(3):1133–41.
 22. 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. *Clin Oral Implants Res*. 2017 Sep;28(9):1054–61.
 23. Lee W-P, Kim H-J, Yu S-J, Kim B-O. Six Month Clinical Evaluation of Interdental Papilla Reconstruction with Injectable Hyaluronic Acid Gel Using an Image Analysis System. *J Esthet Restor Dent*. 2016 Jul;28(4):221–30.
 24. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol*. 2018 Dec;120(Pt B):1682–95.
 25. Pi S, Choi YJ, Hwang S, Lee D-W, Yook JI, Kim K-H, et al. Local Injection of Hyaluronic Acid Filler Improves Open Gingival Embrasure: Validation Through a Rat Model. *J Periodontol*. 2017 Nov;88(11):1221–30.
 26. Naorungroj S. Esthetic Reconstruction of Diastema with Adhesive Tooth-Colored Restorations and Hyaluronic Acid Fillers. Vol. 2017, Case reports in dentistry. Egypt; 2017. p. 5670582.
 27. 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. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010 Mar;12(1):1–8.
 28. 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. *J Periodontal Implant Sci*. 2016 Aug;46(4):277–87.
 29. Ni J, Shu R, Li C. Efficacy Evaluation of Hyaluronic Acid Gel for the Restoration of Gingival Interdental Papilla Defects. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Dec;77(12):2467–74.
 30. Engstrom PE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, Welander U, Frithiof L, et al. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. *J Periodontol*. 2001 Sep;72(9):1192–200.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

31. Nordland WP, Tarnow DP. A classification system for loss of papillary height. J Periodontol. 1998 Oct;69(10):1124–6.