



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

# Os benefícios do ácido hialurónico como coadjuvante no tratamento da periodontite

Jeanne Emmanuelle Annick Depussay

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

Gandra, 27 de Maio de 2022

**Jeanne Emmanuelle Annick Depussay**

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

**Os benefícios do ácido hialurónico como coadjuvante no tratamento da periodontite**

**Trabalho realizado sob a Orientação da Professora Doutora Cátia Reis**

## 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.



**CESPU**  
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



**Figura 1** Comprovativo do Trabalho Científico Apresentado nas Jornadas do IUCS



## Agradecimentos

Antes de mais, gostaria de agradecer à minha orientadora de tese, Professora Doutora Cátia Arabela Albuquerque Costa Reis, pela sua disponibilidade infalível e a sua preciosa ajuda durante este trabalho.

Agradeço também ao CESPU e aos seus professores por me terem dado a oportunidade de fazer esta profissão.

Merci à ma famille et surtout à mes parents, qui m'ont encouragé du début jusqu'à la fin de ce projet. À ma mère, qui a toujours eu les mots pour me rassurer.

À mes sœurs, Constance, qui a toujours été mon modèle, merci d'avoir amené un beau-frère très cool dans la famille. À Alice, ma cailloute, garde cette personnalité qui te définit tant. Je serai toujours là pour vous les filles.

À Louise, ma colocataire mais surtout mon amie depuis le début de cette aventure, garde ton sourire si contagieux. À Alix, que j'ai retrouvé cette année. Notre trio a encore tellement de choses à vivre.

À Lucie, merci d'être une amie géniale et merci pour tes visites pendant cette dernière année.

À Charles-Adrien, une personne spéciale pour moi pendant ces 5 années, je te souhaite le meilleur.

À Alicia, Niko, Agathe, Malek et tous mes amis du Portugal.

À mes amies de France, Jeanne et Claire: "loin des yeux mais près du cœur", et c'est pour moi la vraie définition de l'amitié.

À Laure qui m'a soutenu dans cette aventure, et que je retrouverai l'année prochaine.



**CESPU**  
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## RESUMO

Introdução: O tratamento da doença periodontal está em constante evolução. No entanto, a injeção de ácido hialurónico, que está naturalmente presente nos tecidos saudáveis, pode ser benéfica para a cicatrização do periodonto lesado.

Objetivo: O objetivo desta revisão sistemática integrativa é avaliar os benefícios do ácido hialurónico como tratamento complementar para a periodontite.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PUBMED e Research Gate, entre os anos 2011 e 2021, em língua inglesa, sobre seres humanos, utilizando as seguintes palavras-chave: ((periodontitis) AND (hyaluronic acid)) OR ((hyaluronan) AND (periodontal disease)) OR ((hyaluronan) AND (root planing)).

Resultados: A pesquisa identificou 165 estudos, dos quais 16 foram considerados relevantes para este estudo.

Discussão: A maioria dos autores conclui que o ácido hialurónico tem um efeito positivo na periodontite, nomeadamente em melhorando parâmetros clínicos tais como: BoP, PPD, CAL, PI e GI e reduz a proliferação de certas bactérias: Actinomyces comitans A. e Campylobacter rectus. Naturalmente presente na gengiva e no ligamento periodontal, HA também desempenha um papel fundamental no processo de cicatrização dos tecidos periodontais.

Conclusão: A aplicação de ácido hialurónico pode ser considerada como um tratamento eficaz, complementar ao tratamento periodontal não cirúrgico. De facto, melhora significativamente os parâmetros clínicos e estabiliza baixos níveis de flora microbiana periodontopatogénica. Os resultados destes artigos são muito promissores, mas a sua utilização na medicina dentária é ainda demasiado recente, e são necessários estudos futuros para estabelecer um protocolo preciso e eficaz.

Palavras-chave: «hyaluronic acid», «periodontitis», «hyaluronan», «periodontal disease», «root planing».



## ABSTRACT

Introduction: The treatment of periodontal disease is constantly evolving. However, injection of hyaluronic acid, which is naturally present in healthy tissue, may be beneficial for the healing of the affected periodontium.

Aim: The aim of this integrative systematic review is to evaluate the benefits of hyaluronic acid as a complementary treatment for periodontitis.

Material and Methods: A bibliographic search was conducted in the PUBMED and Research Gate databases, between the years 2011 and 2021, in English, on human beings, using the following keywords: ((periodontitis) AND (hyaluronic acid)) OR ((hyaluronan) AND (periodontal disease)) OR ((hyaluronan) AND (root planing)).

Results: The search identified 165 studies, of which 16 were considered relevant to this study.

Discussion: Most authors conclude that hyaluronic acid has a positive effect on periodontitis, namely in improving clinical parameters such as: BoP, PPD, CAL, PI and GI and reduces the proliferation of certain bacteria: Actinomycetemcomitans A. and Campylobacter rectus. Naturally present in the gingiva and periodontal ligament, HA also plays a fundamental role in the healing process of periodontal tissues.

Conclusion: The application of hyaluronic acid can be considered as an effective treatment, complementary to non-surgical periodontal treatment. In fact, it significantly improves clinical parameters and stabilises low levels of periodontopathogenic microbial flora. The results of these articles are very promising but its use in dentistry is still too recent, and future studies are needed to establish a precise and effective protocol.

Keywords: "hyaluronic acid", "periodontitis", "hyaluronan", "periodontal disease", "root planing".



## ÍNDICE GERAL

1.	INTRODUÇÃO .....	1
2.	OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	3
3.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	4
4.	RESULTADOS .....	6
5.	DISCUSSÃO .....	19
5.1.	ANÁLISE COMPARATIVA DOS RESULTADOS CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS.....	19
5.1.1.	<i>Os benefícios do ácido hialurónico nos parâmetros clínicos.....</i>	19
5.1.2.	<i>Os benefícios do ácido hialurónico nos parâmetros microbiológicos e bioquímicos.....</i>	23
5.2.	PERCEBER O PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÓNICO NOS TECIDOS PERIODONTAIS E AS SUAS PROPRIEDADES BIOQUÍMICAS .....	24
5.2.1.	<i>Estrutura e propriedades de ácido hialurónico.....</i>	24
5.2.2.	<i>Modo de ação de ácido hialurónico na cicatrização nas bolsas periodontais .....</i>	26
6.	LIMITAÇÕES.....	29
7.	CONCLUSÃO .....	32
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
9.	ANEXOS.....	36

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comprovativo do Trabalho Científico Apresentado nas Jornadas do IUCS.....	iii
Figura 2. Diagrama de Fluxo de Estratégia de Pesquisa.....	7
Figura 3. Estrutura da molécula de ácido hialurónico.....	26
Figura 4. O modo de ação do gel de ácido hialurónico na bolsa periodontal.....	27

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Artigos encontrados e suas características.....	8
---	---

## LISTA DE ABREVIATURAS

**HA:** Hyaluronic Acid

**BoP:** Bleeding on Probing (*sangramento à sondagem*)

**CAL:** Clinical Attachment Level (*perda de aderência clínica*)

**CHX:** Chlorexidine

**DP:** Doença Periodontal

**GCF:** Gingival Crevicular Fluid (*fluido crevicular*)

**GI:** Gingival Index (*índice gingival*)

**hBD-2:** human Beta Defensin-2

**PI:** Plaque Index (índice de placa)

**PPD:** Periodontal Probing Depth (*profundidade da bolsa na sondagem*)

**SRP:** Scaling and Root Planing (*raspagem radicular cega*)



## 1. INTRODUÇÃO

A periodontite tem uma prevalência de 11% na população adulta portuguesa, pelo que é uma doença comum em Portugal.

A periodontite pode ser definida como uma doença inflamatória irreversível de origem infecciosa e multifatorial que provoca a destruição progressiva dos tecidos de suporte dos dentes que, em última análise, pode levar à sua perda.<sup>1</sup>

Caracteriza-se por sintomas e sinais clínicos, medidos por parâmetros, que incluem a profundidade da bolsa (PPD) que pode levar à perda de aderência clínica (CAL), sangramentos gengivais na sondagem (BoP). Mas também a presença de placa dentária na cervical do dente (PI) que depende do índice gengival (GI) definido pela presença de inflamação visível ou não.<sup>2</sup>

Além disso, os microrganismos mais frequentes no fluido crevicular (GCF) são os bacilos anaeróbicos estritos Gram-negativos (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tanarella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Treponema denticola*) ou capnófilos (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*).<sup>3</sup>

Pontas de papel devidamente calibradas são inseridas na bolsa para estimar a carga microbiana através da determinação da UFC/ml (unidades formadoras de colónias) mas o conceito de PCR em tempo real (Polymerase Chain Reaction), que é um método de amplificação de material genético, é ideal para a rápida quantificação e qualificação de bactérias patogénicas periodontais.<sup>4</sup>

Por outro lado, a beta defensina-2 humana (hBD-2), presente no GCF, é um peptídeo antimicrobiano expresso em resposta a bactérias, tornando-o um biomarcador para o diagnóstico da doença.<sup>2</sup>

O primeiro plano de tratamento da periodontite é o raspagem radicular cega (SRP) que visa remover o seu fator etiológico primário, a placa bacteriana, mas também reduzir a inflamação, eliminar as bactérias, e manter a função periodontal. O principal objetivo do tratamento periodontal é conseguir a cicatrização, ou seja, promover uma nova aderência epitelial. Portanto, antissépticos e antimicrobianos locais podem ser injetados para complementar este

tratamento, mas por vezes é difícil obter resultados ótimos e erradicar todos os agentes patogénicos periodontais<sup>4</sup>

Além disso, o sucesso do tratamento dependerá também da educação e motivação do paciente em relação aos hábitos de higiene oral. Por conseguinte, a fim de obter os máximos benefícios, a administração de novas soluções exógenas nas bolsas periodontais, como coadjuvante dum SRP, é uma questão atual.

Já utilizado e reconhecido em várias disciplinas médicas tais como oftalmologia, reumatologia e cirurgia estética para preencher rugos, o ácido hialurónico (HA) está a aparecer recentemente na medicina dentária, particularmente em disfunções da ATM de origem articular, úlceras da boca e reabilitação estética peri-oral.<sup>5</sup>

HA é um glicosaminoglicano (GAG), não sulfatado, parte da família dos polissacarídeos, descoberto em 1934 por Meyer et al. em humor vítreo bovino. O ácido hialurónico é também chamado "hyaluronan" e a sua fórmula bruta é:  $C_{14}H_{21}NO_{11}$ . HA está presente em todos os tecidos vertebrados e é o principal componente da matriz extracelular. Fisiologicamente presente no fluido gengival, é predominante nos tecidos não mineralizados como a gengiva e o ligamento periodontal e em menores quantidades nos tecidos mineralizados como o cemento e o osso alveolar. Este polissacarídeo tem propriedades anti-inflamatórias, bacteriostáticas e higroscópicas e também desempenha um papel na cicatrização e regeneração do tecido lesado.<sup>6</sup>

O ácido hialurónico atualmente utilizado em medicina dentária está presente sob a forma de hidrogel. São definidos como uma rede de polímeros e água que formam um gel com uma elevada capacidade de absorção. Os hidrogéis são sintetizados pela fermentação de certas bactérias que produzem naturalmente HA na sua parede celular como *Streptococcus zooepidemicus*. É um material altamente biocompatível, fácil de manusear, sem sabor e não tóxico.<sup>7</sup>

Devido às muitas funções atribuídas ao HA na cicatrização de feridas em geral, é, portanto, plausível que a administração de ácido hialurónico nas bolsas periodontais possa ter efeitos benéficos não invasivos comparáveis na cicatrização periodontal.<sup>5</sup>

## 2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

- **O objetivo principal** desta revisão sistemática integrativa é apresentar os benefícios da aplicação do ácido hialurônico coadjuvante a um tratamento periodontal não cirúrgico através da avaliação dos parâmetros clínicos: a PPD, a CAL, o BoP, o PI e o GI; e a sua influência nas bactérias do fluido crevicular.
- **O objetivo secundário** será perceber o modo de ação do HA no processo de cicatrização nas bolsas periodontais e a durabilidade do tratamento.
- A hipótese nula: Os resultados obtidos nos ensaios clínicos não revelam diferenças significativas sobre os parâmetros clínicos entre o tratamento periodontal não cirúrgico com ácido hialurônico e o tratamento periodontal não cirúrgico sozinho.
- A hipótese positiva: Os resultados obtidos nos ensaios clínicos revelam diferenças significativas sobre os parâmetros clínicos entre o tratamento periodontal não cirúrgico com ácido hialurônico e o tratamento periodontal não cirúrgico sozinho.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

O seguinte trabalho consiste numa revisão sistemática bibliográfica integrativa na qual foi feita uma pesquisa eletrônica de artigos científicos na base de dados do PubMed database e Research gate usando a seguinte combinação de palavras-chave:

((periodontitis) AND (hyaluronic acid)) OR ((hyaluronan) AND (periodontal disease)) OR ((hyaluronan) AND (root planing)).

A seleção dos artigos seguiu os critérios de inclusão/exclusão.

#### **Critérios de elegibilidade:**

##### 1- Critérios de inclusão:

- Artigos cujos resumos foram considerados reveladores e que compararam o tratamento periodontal não cirúrgico (SRP) seguido de injeção de ácido hialurônico localmente e somente com o tratamento periodontal não cirúrgico.
- Estudos realizados em seres humanos saudáveis entre 18 e 75 anos diagnosticados com periodontite
- Artigos em inglês
- Artigos publicados entre 2011 e 2021

##### 2- Critérios de exclusão:

- Artigos com resumos considerados não pertinentes para este trabalho
- Estudos realizados em outras espécies animais que não humanos
- Artigos que não sejam em inglês
- Estudos anteriores ao ano 2011
- Gravidez

### **Parâmetros analisados:**

Nesta revisão sistemática integrativa, analisaremos os efeitos da aplicação do ácido hialurônico sobre os parâmetros clínicos:

- A perda de inserção clínica (CAL), a profundidade da bolsa periodontal (PPD), o sangramento na sondagem (BoP), a presença de inflamação na porção marginal da gengiva ou índice gengival (GI) e o índice de placa (PI).

Analisaremos também os efeitos da aplicação do ácido hialurônico sobre os parâmetros bacterianos:

- Quantificação da expressão de hBD-2 no fluido crevicular (GCF), quantificação das bacterianas periodontopatogênicas do fluido crevicular (GCF), quantificação das bactérias da placa subgengival.

### **Formulação da pergunta de pesquisa**

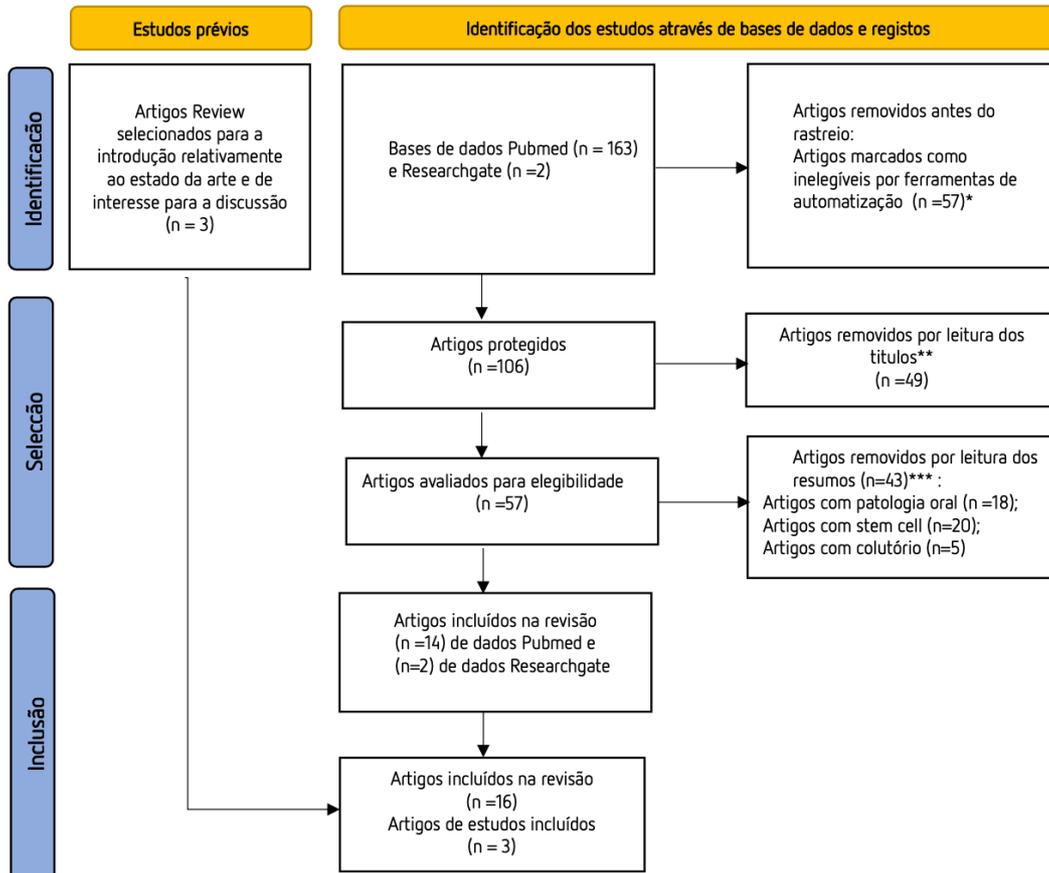
“Quais serão os benefícios da utilização de ácido hialurônico como coadjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico em comparação com um tratamento periodontal não cirúrgico sozinho?”

### **A pergunta PICO responde aos critérios seguintes:**

- População: Pacientes com periodontite que necessitam de um tratamento periodontal não cirúrgico;
- Intervenção: Injeção de ácido hialurônico em bolsas periodontais após um tratamento periodontal não cirúrgico.
- Comparação: Tratamento periodontal não cirúrgico seguido da adição de ácido hialurônico versus tratamento periodontal não cirúrgico.
- Outcome: Aferir se existe uma superioridade dum protocolo um sobre o outro analisando a profundidade da bolsa na sondagem, índice de sangramento na sondagem, a perda de aderência clínica, o índice de placa e o índice gengival.

#### 4. RESULTADOS

Figura 2. Fluxograma da estratégia de busca usada neste estudo.



\*A pesquisa bibliográfica identificou um total de 163 no PubMed dos quais, 57 se aplicavam para os critérios de exclusão: artigos na outra língua (n=4); review e review sistemática (n=12), estudos com animais (n=41).

\*\*Após a leitura dos títulos, podemos excluir 49 artigos: (n=26) artigos sobre um tratamento cirúrgico e (n=23) estudo sobre a regeneração óssea.

\*\*\*Após a leitura dos resumos, foram descartados um total de 43 artigos: estudos que uso colutórios (n=5), estudos analisando as stem cells (n=20), artigos sobre a gengivite, peri-implantite, papila interdentária e mucositis, (n=18), que não estavam relacionados com o trabalho.

Os 16 artigos selecionados obtidos segundo o fluxograma para esta revisão foram lidos e avaliados individualmente quanto aos objetivos deste estudo. Estes artigos finais são apresentados na tabela a seguir, com **informações gerais** (título, nomes dos autores, ano de publicação, tipo de estudo), **objetivos, métodos de investigação** (população do estudo, material usados, tempo de aplicação), **resultados significativos ou não significativos** e, por fim, **conclusões**.

**Tabela 1.** Artigos encontrados e suas características.

Título, autor, ano, tipo de estudo	Objetivos	Material usados e métodos de investigação	Resultados: diferencia significativa	Resultados: Não diferencia significativa	Conclusão
<p><b>Título:</b> <i>Evaluation of the efficacy of na hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters</i></p> <p><b>DOMINICI F. et al.</b>,(8)</p> <p><b>2011</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> randomized-controlled clinical pilot study</p>	<p>Avaliar o possível efeito positivo de uma forma esterificada de HA nos tecidos gengivais em doentes com periodontite crônica ligeira.</p>	<p><b>Número de pacientes:</b> 19</p> <p><b>Produto usado:</b> Hyaff®</p> <p><b>Grupos:</b></p> <p>T: SRP+HA supragengival C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 3 semanas</p> <p><b>Protocolo:</b> 1 consulta para o SRP Aplicação por o paciente do gel HA com uma escova suave, 2 à 3 minutos/dia depois escovagem durante 21 dias</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline, 7º dia, 14º dia e 21º dia</p>	<p><b>Follow-up 21ª dias:</b></p> <p><b>GI (%):</b> T: Diminuição 96,5% entre o início e o dia 21 C: diminuição 79,0% entre o início a o dia 21</p> <p><b>BoP (%):</b> T: 39,6-&gt;<b>2,9</b> C: 31,1-&gt;<b>7,1</b></p> <p><b>PPD (mm):</b> T: 3,3-&gt;<b>2,5</b> C: 3,3-&gt;<b>3</b></p>	<p>PI (%): T: 37,6-&gt;4,6 C: 37,0-&gt;8,1</p> <p>Ganho de CAL: T: 2,2-&gt;1,9 (0,3 mm) C: 2,0-&gt;2,0 (0 mm)</p>	<p>Parece que uma forma de gel esterificado de HA mostrou um efeito na redução da inflamação gengival quando usado como coadjuvante do controlo mecânico da placa domiciliária e que poderia ser utilizado com sucesso para melhorar os índices clínicos periodontais.</p>
<p><b>Título:</b> <i>Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis</i></p>	<p>Comparar resultados clínicos e bioquímicos da cicatrização após instrumentação mecânica ultra-sônica versus instrumentação mecânica ultra-sônica associada à aplicação subgingival tópica de aminoácidos e gel de hialuronato de sódio.</p>	<p><b>Número de pacientes:</b> 11 22 quadrantes testes 22 quadrantes placebo</p> <p><b>Produto usado:</b> Aminogam®</p> <p><b>Grupos:</b></p> <p>T: SRP+HA subgingival C: SRP+ gel placebo</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 45 dias</p> <p><b>Protocolo:</b></p>	<p><b>Follow-up 90ª dias:</b></p> <p><b>BoP (%):</b> T: 72,7-&gt;<b>4,5</b> C: 72,7-&gt;<b>18,2</b></p> <p><b>PPD (mm):</b> T: 6,14-&gt;<b>4,64</b> C: 6,36-&gt;<b>5,36</b></p>	<p>PI (%): T: 63,6-&gt;13,6 C: 81,8-&gt;22,7</p> <p>Ganho de CAL: T: 5,91-&gt;4,86 (1,05mm) C: 5,91-&gt;5,05 (0,86 mm)</p>	<p>Estes dados sugerem que a aplicação subgingival do ácido hialurônico após instrumentação mecânica ultra-sônica é benéfica para melhorar os parâmetros periodontais.</p>

<p><b>BEVILACQUA L. et al.</b><sup>(9)</sup></p> <p>2012</p> <p><b>Tipo de estudo:</b> Randomised, placebo-controlled clinical trial</p>		<p>5 vezes (T0 e à 7, 15, 30 e 45 dias)</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline, 45<sup>a</sup> dias e 90<sup>a</sup> dias</p>			
<p><b>Título:</b> <i>Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study</i></p> <p><b>GONTIYA G. et al.</b><sup>(5)</sup></p> <p>2012</p> <p><b>Tipo de estudo:</b> Randomised controlled trial</p>	<p>Investigar os resultados clínicos e histológicos da aplicação subgingival local de gel de ácido hialurónico 0,2% (GENGIGEL®) como coadjuvante do SRP em doentes com periodontite crónica.</p>	<p><b>Número de pacientes:</b> 26 60 sítios de ensaio 60 sítios de controlo</p> <p><b>Produto usado:</b> Gengigel® 0,2%</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP+HA subgingival C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 21 dias</p> <p><b>Protocolo:</b> 4 vezes: destartarização boca cheia e SRP manual 1ml de gel 0,2% HA subgingival com uma seringa uma vez por semana durante 4 semanas pelo praticante.</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline, 4<sup>a</sup> semanas, 6<sup>a</sup> semanas e 12<sup>a</sup> semanas</p>	<p>Follow-up 12<sup>a</sup> semanas (3 meses):</p> <p><b>BoP (%):</b> T: 100-&gt;2 C: 100-&gt;21</p> <p>Observado às 6 e 12 semanas Diferença entre o início e a 12<sup>a</sup> semana.</p> <p><b>GI (%):</b> T: 2,04-&gt;0,89 C: 2,02-&gt;1,19</p>	<p>PPD (mm): T: 6,57-&gt;4,82 C: 6,42-&gt;4,94</p> <p>Ganho de RAL: T: 8,91-&gt;7,60 (1,31 mm) C: 8,56-&gt;7,64 (0,92 mm)</p>	<p>A colocação subgingival de gel 0,2% HA juntamente com o SRP proporcionou uma melhoria significativa dos parâmetros gengivais. No entanto, não foi encontrado qualquer benefício adicional nos parâmetros periodontais.</p>
<p><b>Título:</b> <i>Hyaluronic Acid as an Adjunct After Scaling and Root Planing: A Prospective Randomized Clinical Trial</i></p> <p><b>EICK S. et al.</b><sup>(3)</sup></p> <p>2013</p> <p><b>Tipo de estudo:</b> Prospective randomised controlled trial</p>	<p>Determinar o efeito nas variáveis clínicas, bactérias subgingivais, e resposta imunitária local provocada pela aplicação de géis contendo ácido hialurónico em cicatrização precoce de feridas após SRP.</p>	<p><b>Número de pacientes:</b> 34</p> <p><b>Produto usado:</b> Gengigel®0,8% (subgingival) Gengigel®0,2% (supragingival)</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP+HA subgingival e supragingival C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 0,8%-&gt;1 dia 0,2%-&gt;14 dias</p> <p><b>Protocolo:</b> 0,8%-&gt; 1 vez em subgingival pelo medico dentista. 0,2%-&gt; 28 vezes em supragingival (2/dia) pelo paciente.</p>	<p>Follow-up 6<sup>a</sup> meses:</p> <p><b>PPD (mm):</b> T: 4,2-&gt;3,13(-1,07) C: 4,1-&gt;3,28(-0,82)</p> <p><b>Números de PD&gt;ou igual 5mm:</b> T:29-&gt;8 C:24-&gt;9</p> <p><b>Análise microbiana:</b> 6 meses após o SRP, <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> e <i>Campylobacter rectus</i> diminuí no grupo T.</p> <p><i>A.actinomycetemcomitans</i> T: 6-&gt;4 C: 8-&gt;13</p> <p><i>C.rectus:</i></p>	<p><b>BoP (%):</b> T: 16,3-&gt;7,46 C: 18,8-&gt;5,18</p> <p>Ganho de CAL: T: 5,5-&gt;4,26 (1,24 mm) C: 5,7-&gt;4,36 (1,34 mm)</p> <p><b>PI (%):</b> T: 21-&gt;18 (-3) C: 22-&gt;22 (0)</p> <p>Análise microbiana:</p> <p><i>P.gingivalis</i> : T: 10-&gt;10 C: 8-&gt;13</p> <p><i>T.forsythia</i> : T: 14-&gt;17 C: 11-&gt;17</p>	<p>A aplicação adjunta de HA pode ter efeitos positivos na redução da PPD e pode diminuir a recolonização por periodontopatógenos.</p>

		<p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline, 3ª meses 6ª meses</p>	<p>T: 7-&gt;2 C: 7-&gt;12</p>	<p>T.denticola: T:6-&gt;3 C:6-&gt;3</p> <p>P.intermedia: T: 1-&gt;4 C: 1-&gt;6</p>	
<p><b>Título:</b> <i>Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: A preliminary study</i></p> <p><b>BAINS V. et al.,<sup>(10)</sup></b></p> <p><b>2013</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> Randomised controlled clinical trial</p>	<p>Avaliar os efeitos dos géis HA e clorexidina (CHX) como coadjuvantes do SRP no tratamento da periodontite crónica.</p>	<p><b>Número de pacientes:</b> 60</p> <p><b>Produto usado:</b> Gengigel® 1,5% CHX gel</p> <p><b>Grupos:</b> C: SRP T: SRP+HA T': SRP+CHX</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 1 dia</p> <p><b>Protocolo:</b> 1 vez em subgingival</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline, 1ª meses, 3ª meses</p>	<p><b>Follow-up 3ª meses:</b></p> <p>PPD (mm): T: 5,93-&gt;<b>3,43</b> C: 5,90-&gt;<b>4,3</b></p> <p>Ganho de CAL: T: 6,13-&gt;4,88 <b>(1,25 mm)</b> C: 6,10-&gt;5,55 <b>(0,55 mm)</b></p>	<p>PI (%): T: 2,87-&gt;0,64 C: 2,85-&gt;0,66 CHX: 2,89-&gt;0,66</p> <p>GI (%): T: 2,84-&gt;0,62 C: 2,82-&gt;0,66 CHX: 2,82-&gt;0,66</p> <p>PPD (mm): T: 5,93-&gt;3,43 CHX: 5,95-&gt;3,48</p> <p>Ganho de CAL: T: 6,13-&gt;4,88 <b>(1,25 mm)</b> CHX: 6,15-&gt;5,03 <b>(1,12mm)</b></p>	<p>Tanto o SRP sozinho (grupo de controlo) como a utilização adjunta de géis HA e CHX (grupos experimentais) resultaram numa redução estatisticamente significativa dos parâmetros clínicos periodontais. Foram observadas melhores PI e GI devido às modalidades de tratamento, juntamente com melhores práticas de higiene oral habitualmente observadas nos sujeitos do estudo.</p>
<p><b>Título:</b> <i>Hyaluronic Acid as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Chronic Periodontitis. A Randomized Clinical Trail</i></p> <p><b>RAJAN P. et al.,<sup>(11)</sup></b></p> <p><b>2014</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> Randomised controlled trial</p>	<p>Avaliar o efeito complementar da aplicação local de gel de ácido hialurónico após destartarização e SRP em doentes com periodontite crónica.</p>	<p><b>Número de pacientes:</b> 33</p> <p><b>Produto usado:</b> Gengigel®0,2%</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP+HA C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 1 semana</p> <p><b>Protocolo:</b> (2vezes) Aplicação de gel HA imediatamente após o SRP, e uma semana depois.</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline, 4ª semana e 12ª semanas (3ª meses)</p>	<p><b>Follow-up 3ª meses:</b></p> <p><b>BoP (%):</b> T: 100-&gt;<b>6</b> C: 100-&gt;<b>48</b></p> <p><b>PPD (mm):</b> T: 6,33-&gt;<b>2,49</b> C: 6,09-&gt;<b>4,36</b></p> <p><b>Ganho de CAL:</b> T: 10.18-&gt; 6.91 <b>(3,27 mm)</b> C: 9.12 -&gt;7.48 <b>(1,64 mm)</b></p> <p><b>PI (%):</b> T: 2,61-&gt;<b>0,85</b></p> <p><b>GI (%):</b> T: 1,31-&gt;<b>0,78</b></p>		<p>O ácido hialurónico (HA) tem um efeito benéfico na saúde periodontal em pacientes com periodontite crónica. O HA parece ser um candidato adequado como coadjuvante do SRP em pacientes com periodontite crónica.</p>
<p><b>Título:</b> <i>Local delivery of hyaluronan</i></p>	<p>Avaliar os efeitos clínicos e microbiológicos da aplicação local e sub-</p>	<p><b>Número de pacientes:</b> 18 <b>72 dentes</b></p>	<p><b>Follow-up 3ª meses:</b></p> <p><b>BoP (%):</b></p>		<p>A colocação sub-gingival de 0,2 mL de 0,8% de hialuronano</p>

<p><i>0.8% as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study.</i></p> <p><b>POLEPALLE T. et al.,<sup>(12)</sup></b></p> <p><b>2015</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> Randomised controlled trial</p>	<p>gengival de um gel hialurónico sobre um SRP no tratamento da periodontite crónica generalizada moderada.</p>	<p><b>Produto usado:</b> Gengigel®0,8%</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP+ HA subgengival C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 1 semana</p> <p><b>Protocolo:</b> (2vezes) Aplicação de 0,2 mL de gel HA à 0,8% depois o SRP, e uma semana depois.</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline, 1ª semana, 4ª semanas e 12ª semanas (3ª meses)</p>	<p>T: 100-&gt;<b>25</b> C: 100-&gt;<b>92</b></p> <p><b>PPD (mm):</b> T: 4,99-&gt;<b>2,45</b> C: 5,22-&gt;<b>4,49</b></p> <p><b>Ganho de CAL:</b> T: <b>2,73mm</b> C: <b>0,7 mm</b></p> <p><b>PI (%):</b> T: 2,05-&gt;<b>0,40</b> C: 2,15-&gt;<b>1,90</b></p> <p><b>Análise microbiana:</b> Em UFC/ml (carga bacteriana): No início e após três meses: T:5.21*106-&gt;<b>2.10*105</b> C:5.12*106-&gt;<b>3.55*105</b></p>		<p>juntamente com o SRP resultou numa melhoria significativa tanto nos parâmetros clínicos como microbiológicos quando comparado com o local de controlo.</p>
<p><b>Título:</b> <i>To compare the effect of the local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing versus scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis.</i></p> <p><b>SHAH S. et al.,<sup>(13)</sup></b></p> <p><b>2016</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> randomised controlled trial</p>	<p>Avaliar os efeitos clínicos da aplicação subgengival de 0,8% de gel de ácido hialurónico para além da destartarização e SRP no tratamento da periodontite crónica generalizada.</p>	<p><b>Número de pacientes:</b> 9 50 sítios controlos 50 sítios testes</p> <p><b>Produto usado:</b> Gengigel®0,8%</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP+ HA subgengival C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 1 semana</p> <p><b>Protocolo:</b> (2vezes) Aplicação de 0,2 mL de gel HA à 0,8% depois o SRP, e uma semana depois (com colocação de um penso periodontal, Coe-Pak®).</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline, 4ª semanas e 12ª semanas (3ª meses)</p>	<p><b>Follow-up 3ª meses:</b></p> <p><b>PPD (mm):</b> T: 5,37-&gt;<b>2,37</b> C: 5,37-&gt;<b>3,33</b></p> <p><b>Ganho de RAL:</b> T: 9,17-&gt;6,70mm (<b>2,47mm</b>) C:9.10-&gt;7,5mm (<b>1,60mm</b>)</p>	<p><b>PI (%):</b> T: 2,41-&gt;1,81 C: 2,33-&gt;1,82</p> <p><b>GI (%):</b> T: 2,36-&gt;1,74 C: 2,28-&gt;1,76</p>	<p>A aplicação subgengival de 0,8% de gel hialurónico em conjunto com SRP pode ter um efeito benéfico na saúde periodontal em pacientes com periodontite crónica.</p>

<p><b>Título:</b> <i>The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of periodontitis</i></p> <p><b>LOPEZ M.A. et al.,<sup>(14)</sup></b></p> <p><b>2017</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> Pilot study</p>	<p>Avaliar a potencial eficácia do ácido hialurónico nebulizado na gestão da periodontite crónica em adultos.</p>	<p><b>Número de pacientes:</b> 5</p> <p><b>Produto usado:</b> HA nebulizado via Spray-sol</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP+HA em spray do lado esquerda ou direita (supragingival)</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 15 dias</p> <p><b>Protocolo:</b> (30vezes) 30 vezes auto-administração via Spray-sol (2 vezes por dia durante 15 dias pelo paciente)</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline e 15<sup>a</sup> dias</p>	<p><b>Follow-up 15<sup>a</sup> dias</b></p>	<p>BoP: melhoria ligeiramente maior no lado tratado com HA mas sem diferença significative</p> <p>PPD: melhoria ligeiramente maior no lado tratado com HA mas sem diferença significative</p> <p>PI: melhoria ligeiramente maior no lado tratado com HA mas sem diferença significativa</p>	<p>O resultado deste ensaio clínico demonstra que a HA é benéfica na gestão da hemorragia pós-operatória quando utilizada como adjuvante no tratamento padrão da periodontite, e pode ser especulado que tem um benefício concordante ao reduzir a necessidade de prescrever antibióticos pós-operatórios a longo prazo para gerir a colonização bacteriana durante a cicatrização da ferida.</p>
<p><b>Título:</b> Effect of 0.8% Hyaluronic Acid in Conventional Treatment of Moderate to Severe Chronic Periodontitis</p> <p><b>AL-SHAMMARI N.M et al.,<sup>(2)</sup></b></p> <p><b>2018</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> randomized, split mouth</p>	<p>Avaliar o efeito da aplicação subgingival de 0,8% de ácido hialurónico (HA) gel (GENGIGEL®) como coadjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico em parâmetros clínicos e expressão da beta defensina-2 humana (hBD-2) em doentes com periodontite crónica moderada a grave.</p>	<p><b>Número de pacientes:</b> 24 Boca dividida em 1 quadrante test e 1 quadrante placebo</p> <p><b>Produto usado:</b> Gengigel® 0,8% (subgingival)</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP + HA C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 1 semana</p> <p><b>Protocolo:</b> (2vezes) Aplicação de 1 mL de gel HA à 0,8% em subgingival depois o SRP, e uma semana depois</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline, 6<sup>a</sup> semanas, 12<sup>a</sup> semanas (3 meses)</p>	<p><b>Follow-up 3<sup>a</sup> meses:</b></p> <p><b>BoP (%):</b> T: 24,48-&gt;<b>16,45</b> C: 24,52-&gt;<b>28,55</b></p> <p><b>PPD (mm):</b> T: 4,9-&gt;<b>3,05</b> C: 4,85-&gt;<b>3,5</b></p> <p><b>PI (%):</b> T: 26,38-&gt;<b>23,14</b> C: 22,63-&gt;<b>21,86</b></p> <p><b>GI (%):</b> T: 25,29-&gt;<b>15,77</b> C: 23,71-&gt;<b>29,23</b></p> <p>Os níveis de hBD-2 foram significativamente mais elevados nos locais de ensaio do que nos locais de controlo às 6 e 12 semanas. T: 27,58-&gt;<b>28,77</b> C: 21,42-&gt;<b>16,23</b></p>	<p>Ganho de CAL: T: 3,78-&gt;2,365 (1,41mm) C: 3,34-&gt;2,69 (0,65mm)</p>	<p>A aplicação local de 0,8% de gel hialurónico com SRP tem um efeito positivo na saúde periodontal de pacientes com periodontite crónica moderada a grave após 6 e 12 semanas.</p>
<p><b>Título:</b> <i>Single application of 0.8% hyaluronic acid as a coadjuvant of nonsurgical</i></p>	<p>Avaliar os benefícios clínicos de uma única aplicação tópica de ácido hialurónico (HA) de 0,8% como coadjuvante ao tratamento</p>	<p><b>Número de pacientes:</b> 16</p> <p><b>Produto usado:</b> Gengigel® 0,8% (subgingival)</p>	<p><b>Follow-up 3<sup>a</sup> meses</b></p> <p><b>BoP (%):</b> T: 32,1-&gt;<b>9,4</b> C: 33,2-&gt;<b>14,9</b></p>	<p>PPD (mm): T: 3,8-&gt;3,2 C: 3,9-&gt;3,3</p> <p>Ganho de CAL: T: 4,9-&gt;4,2</p>	<p>Os resultados deste estudo indicam que uma única aplicação subgingival de 0,8% HA parece reduzir a inflamação gengival e</p>

<p><i>treatment in nonsmoking patients with periodontitis: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial</i></p> <p><b>LOBATO J.C.R.F et al.,<sup>(1)</sup></b></p> <p><b>2019</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> randomized, controlled pilot clinical trial</p>	<p>periodontal não cirurgico em pacientes periodontais.</p>	<p><b>Grupos:</b> T: SRP + HA C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 1 dia</p> <p><b>Protocolo:</b> (1vez) Aplicação de gel HA 0,8% em subgingival depois o SRP.</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline, 6ª semanas e 12ª semanas (3 meses)</p>		<p>(0,7mm) C: 4,8-&gt;4,3 (0,5mm)</p> <p>PI (%): T: 20,6-&gt;16,5 C: 25,7-&gt;16,6</p> <p>GI (%): T: 8,9-&gt;4,0 C: 17,1-&gt;7,6</p>	<p>melhorar os parâmetros clínicos, particularmente a BoP. São necessários mais estudos para avaliar o efeito da aplicação repetida de HA e resultados a longo prazo.</p>
<p><b>Título:</b> <i>Evaluation of biochemical and clinical effects of hyaluronic acid on non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial</i></p> <p><b>AYDINYURT H.S. et al.,<sup>(15)</sup></b></p> <p><b>2020</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> randomized controlled trial</p>	<p>Avaliar os efeitos a curto prazo do HA como coadjuvante do tratamento periodontal não cirurgico sobre parâmetros clínicos.</p>	<p><b>Número de pacientes: 96</b></p> <p><b>Produto usado:</b> Gengigel® 0,2% (intrasulcular)</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP + HAgel T': SRP+HAcolutorio T'': SRP+HAcolutorio+HAgel C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 1 dia</p> <p><b>Protocolo:</b> (1vez) Aplicação de gel HA 0,2% em subgingival depois o SRP.</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline e 4ª semanas (1ª mês)</p>	<p><b>Follow-up 1ª mês:</b></p>	<p>BoP (%): T:86,75-&gt;25,63 C:85,38-&gt;18,58</p> <p>PPD (mm): T:3,89-&gt;2,56 C: 4,50-&gt;3,02</p> <p>Ganho de CAL: T: 3,96-&gt;3,04 (0,92mm) C: 4,57-&gt;3,21 (1,36mm)</p> <p>PI (%): T: 2,29-&gt;0,83 C: 2,42-&gt;0,83</p> <p>GI (%): T:2,35-&gt;0,87 C: 2,44-&gt;0,85</p>	<p>Os resultados do nosso estudo mostraram que a aplicação de HA como adjunto do SRP não afectou os resultados clínicos.</p>
<p><b>Título:</b> <i>Efficacy of Hyaluronic Acid Gel as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment in Smokers with Periodontitis: A Retrospective Case Control Study</i></p> <p><b>OZENER H.O. et al.,<sup>(16)</sup></b></p> <p><b>2020</b></p>	<p>Investigar a eficácia clínica da aplicação do ácido hialurônico adjuvante (HA) ao tratamento periodontal não cirúrgico (SRP) sobre parâmetros periodontais e volume de fluido crevicular gengival (GCF) em pacientes fumadores com periodontite de fase III e grau C.</p>	<p><b>Número de pacientes: 20</b></p> <p><b>Produto usado:</b> Periosyal®</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP + HA C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 1 semana</p> <p><b>Protocolo:</b> (2vezes) Aplicação de Periosyal® em subgingival depois o SRP, e uma semana depois.</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b></p>	<p><b>Follow-up 3ª meses:</b></p>	<p>BoP (%): T: 39,61-&gt;3,23 C: 31,94-&gt;3,41</p> <p>PPD (%): T: 3,0-&gt;2,30 C: 2,92-&gt;2,36</p> <p>Ganho de CAL: T: 3,35-&gt;2,75 (0,6mm) C: 2,98-&gt;2,43 (0,55mm)</p> <p>PI (%): T: 1,48-&gt;0,19 C: 1,49-&gt;0,32</p> <p>GI (%):</p>	<p>Em comparação apenas com o SRP, a aplicação do HA como adjunto do SRP não teve qualquer eficácia clínica adicional nos fumadores com periodontite.</p>

<p><b>Tipo de estudo:</b> Retrospective Case Control Study</p>		<p>Baseline, 1<sup>a</sup> mês e 3<sup>a</sup> meses</p>		<p>T:1,52-&gt;0,36 C: 1,26-&gt;0,32</p>	
<p><b>Título:</b> <i>Hyaluronic acid 0.2% application enhanced periodontitis treatment in non-surgical phase</i></p> <p><b>NGUYEN T.T. et al.,<sup>(4)</sup></b></p> <p><b>2021</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> Randomized controlled clinical trial</p>	<p>Avaliar os efeitos clínicos da aplicação subgingival de gel de HA 0,2%, após um SRP em pacientes com periodontite.</p>	<p><b>Número de pacientes: 28</b></p> <p><b>Produto usado:</b> Gengigel® 0,2%</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP + HA C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 21 dias</p> <p><b>Protocolo:</b> (4vezes) Aplicação 1mL de Gengigel 0,2% de em subgingival depois o SRP, e uma vez por semana durante 3 semanas.</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline e 6<sup>a</sup>semanas</p>	<p><b>Follow-up 6<sup>a</sup> semanas:</b> <b>BoP (%):</b> T: 62,17-&gt;<b>13,39</b> C: 68,15-&gt;<b>20,37</b></p> <p><b>GI (%):</b> T: 1,78-&gt;<b>0,23</b> C: 1,81-&gt;<b>0,87</b></p> <p>No grupo de teste no final da 6<sup>a</sup> semana, o número médio de bactérias Tf e Fn era significativamente mais baixo do que no grupo de controlo.</p> <p><b>Tf: <i>log<sub>10</sub> copies/ml</i></b> T: 5,57-&gt;<b>3,43</b>. C: 5,96-&gt;<b>5,08</b></p> <p><b>Fn: <i>log<sub>10</sub> copies/ml</i></b> T: 5,32-&gt;<b>4,16</b> C: 5,67-&gt;<b>5,60</b></p>	<p>PPD (mm): T:3,31-&gt;2,33 C: 3,18-&gt;2,41</p> <p>Ganho de CAL: T: 3,78-&gt;2,88 (0,9mm) C: 3,68-&gt;2,97 (0,71mm)</p> <p>PI (%): T:0,91-&gt;0,30 C: 0,97-&gt;0,41</p> <p>Pg: <i>log<sub>10</sub>copies/ml</i> T: 4,09-&gt;2,00 C: 3,96-&gt;2,77</p> <p>Td: <i>log<sub>10</sub>copies/ml</i> T: 4,15-&gt;2,10 C: 4,43-&gt;3,22</p>	<p>A aplicação tópica de gel HA em bolsas periodontais após SRP pode ter um efeito benéfico em pacientes com doença periodontal. Este tratamento adicional parece ajudar a reduzir 2 tipos de bactérias (Tf e Fn) melhor do que apenas o tratamento não cirúrgico.</p>
<p><b>Título:</b> <i>Treatment of Residual Periodontal Pockets Using a Hyaluronic Acid-Based Gel: A 12 Month Multicenter Randomized Triple-Blinded Clinical Trial</i></p> <p><b>PILLONI A. et al.,<sup>(17)</sup></b></p> <p><b>2021</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> Multicenter Randomized Triple-Blinded Clinical Trial</p>	<p>Avaliar o efeito coadjuvante do gel de ácido hialurônico (HA) no tratamento de bolsas periodontais residuais ao longo de um período de 12 meses.</p>	<p><b>Número de pacientes: 126</b></p> <p><b>Produto usado:</b> Hyadent BG® (2,0 mg/mL de hialuronato de sódio e 16,0 mg/mL de hialuronato de sódio reticulado com éter butanodiol diglicídico (BDDE)) em subgingival.</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP + HA C: SRP+ placebo</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 3 meses</p> <p><b>Protocolo:</b> (2vezes) Aplicação de Hyadent BG® em subgingival depois o SRP, e 3 meses depois.</p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline, 3<sup>a</sup> meses, 6<sup>a</sup> meses, 9<sup>a</sup> meses e 12<sup>a</sup> meses</p>	<p><b>Follow-up 12<sup>a</sup> meses:</b></p>	<p>BoP (%): T: 77,4-&gt;37,7 C: 67,2-&gt;23,8</p> <p>PPD (mm): T: 6-&gt;4 C: 6-&gt;4</p> <p>Ganho de CAL: T: 7-&gt;4 (3mm) C: 6-&gt;5 (1mm)</p> <p>PI (%): T: 41,9-&gt;26,2 C: 28,1-&gt;31,7</p> <p>Numéro de PD&gt;ou igual 5mm : T :64-&gt;16 C :62-&gt;17</p>	<p>Ambos os tratamentos resultaram em melhorias clínicas e microbiológicas estatisticamente significativas em comparação com a linha de base. Embora a aplicação local de HA tenha mostrado uma tendência para melhores resultados, houve uma falta de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.</p>

<p><b>Título:</b> <i>Biomolecules in Dental Applications: Randomized, Controlled Clinical Trial Evaluating the Influence of Hyaluronic Acid Adjunctive Therapy on Clinical Parameters of Moderate Periodontitis</i></p> <p><b>OLSZEWSKA-CZYŻ I. et al.,<sup>(18)</sup></b></p> <p><b>2021</b></p> <p><b>Tipo de estudo:</b> Randomized, Controlled Clinical Trial</p>	<p>Avaliar o efeito do ácido hialurônico sobre os principais parâmetros de cicatrização periodontal</p>	<p><b>Número de pacientes: 100</b></p> <p><b>Produto usado:</b> Hyadent BG® (HAgel composto de 16 mg/mL de HA reticulado e 2 mg/mL de HA não reticulado) em subgingival</p> <p><b>Grupos:</b> T: SRP + HA C: SRP</p> <p><b>Tempo de aplicação:</b> 6 semanas</p> <p><b>Protocolo:</b> (2vezes) Aplicação de Hyadent BG® em subgingival depois o SRP, e <b>6 semanas depois SRP+ Hyadent BG®.</b></p> <p><b>Leitura dos resultados:</b> Baseline e 3º meses.</p>	<p><b>Follow-up 3º meses:</b></p> <p><b>BoP (%):</b> T: 33,5-&gt;<b>13</b> C: 31-&gt;<b>20,5</b></p> <p><b>Ganho de CAL:</b> T: 4-&gt;1,63 <b>(2,37mm)</b> C: 4-&gt;3 <b>(1mm)</b></p>	<p>PPD (mm): T: 4,75-&gt;3,5 C: 4,25-&gt;3,5</p>	<p>O nosso estudo demonstrou que o HA é um agente biológico seguro e fácil de usar; devido à sua vasta gama de propriedades, pode melhorar significativamente os resultados da terapia periodontal. Contudo, são necessários estudos a mais longo prazo para investigar se estes efeitos favoráveis se mantêm ao longo do tempo.</p>
---	---	---	--	--	--

A pesquisa de referências para esta revisão bibliográfica integrativa foi introduzida num diagrama de fluxo, para ilustrar o caminho de seleção dos artigos utilizados para obtenção dos resultados.

Em primeiro lugar, todos os estudos nesta investigação incluem um tratamento periodontal não cirúrgico (SRP) antes da injeção de qualquer ácido hialurónico.

A maioria dos autores concluiu que a administração de ácido hialurónico (HA) produz benefícios significativos sobre os parâmetros clínicos em comparação com o grupo controlo.

### **Estudos dos parâmetros clínicos:**

Em relação com o índice de sangramento na sondagem (**BoP**) foi avaliada em 14 estudos.

- 9 estudos observaram uma diminuição significativa do **BoP** com a administração de HA em comparação com o grupo controlo.<sup>1,2,4,5,8,9,11,12,18</sup>
- 5 estudos não observaram uma diminuição significativa do **BoP** com a administração de HA em comparação com o grupo controlo.<sup>3,14,15,16,17</sup>
- ➔ O sangramento na sondagem (**BoP**) foi melhorada estatisticamente significativa com ácido hialurónico em 9 dos 14 estudos. O **BoP** pode ser melhorado com uma aplicação de ácido hialurónico combinado com SRP no tratamento da periodontite.

Em relação a profundidade da bolsa periodontal (**PPD**), todos os artigos (16) avaliaram este parâmetro.

- 8 estudos observaram que a **PDD** diminuiu significativamente com a administração de HA em comparação com o grupo controlo.<sup>2,3,8,9,10,11,12,13</sup>
- 8 estudos não observaram que a **PDD** diminuiu significativamente com a administração de HA em comparação com o grupo controlo.<sup>1,4,5,14,15,16,17,18</sup>

- Em 8 dos 16 estudos, a profundidade da bolsa (**PPD**) foi significativamente melhorada com a aplicação de ácido hialurónico em combinação com o SRP. É de notar que nos outros 8 artigos, a profundidade das bolsas diminuiu, mas não significativamente.

Em relação à perda de aderência clínica (**CAL**), 15 estudos avaliaram este parâmetro.

- 5 estudos demonstraram que a administração de HA tem benefícios significativos em comparação com o grupo controlo.<sup>10,11,12,13,18</sup>
- 10 estudos não demonstraram que a administração de HA tem benefícios significativos em comparação com o grupo controlo.<sup>1,2,3,4,5,8,9,15,16,17</sup>

- O **CAL** foi melhorado estatisticamente significativa em 5 dos 15 estudos que o analisaram. De acordo com estes 5 estudos, o nível de aderência clínica na periodontite é melhorado pela aplicação de ácido hialurónico combinado com um SRP. Podemos notar que nos outros 10 estudos o **CAL** é melhorado pela aplicação de ácido hialurónico, mas não de uma forma estatisticamente significativa.

Em relação com o índice de placa (**PI**), 14 estudos avaliaram este parâmetro:

- 4 estudos demonstraram que a administração de HA tem benefícios significativos em comparação com o grupo controlo.<sup>2,8,11,12</sup>
- 10 estudos não demonstraram que a administração de HA tem benefícios significativos em comparação com o grupo controlo.<sup>1,3,4,9,10,13,14,15,16,17</sup>

- O índice da placa (**PI**) foi melhorado com a aplicação de ácido hialurónico em 4 dos 14 estudos que o analisaram. Isto não é suficiente para concluir que o índice da placa é melhorado com a aplicação de ácido hialurónico em combinação com um SRP no tratamento da periodontite.

A presença de inflamação na porção marginal da gengiva foi registada em 10 estudos através do Índice Gengival (GI):

- 5 estudos demonstraram que a administração de HA tem benefícios significativos em comparação com o grupo controlo.<sup>2,4,5,8,11</sup>
  - 5 estudos não demonstraram que a administração de HA tem benefícios significativos em comparação com o grupo controlo.<sup>1,10,13,15,16</sup>
- ➔ O índice gengival (GI) foi melhorado em 5 dos 10 artigos. Estes resultados não são suficientemente reveladores para afirmar que uma aplicação de ácido hialurónico combinada com um SRP melhora significativamente o índice gengival.

#### Estudos dos parâmetros bacterianos:

##### Quantificação da expressão de hBD-2 no fluido crevicular (GCF)

- No estudo de Al-shammari et al., a expressão de hBD-2 é mais pronunciada após a aplicação subgengival de 0,8% HA com SRP provando que o hBD-2 desempenhou um papel crucial no processo inflamatório das doenças periodontais.<sup>2</sup>

##### Estudos bacterianos no fluido crevicular (GCF)

- Foram examinadas seis bactérias periodontopatogénicas: *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*. Na consulta de 6 meses, a prevalência tanto de *Aggregatibacter* como de *Campylobacter rectus* foi significativamente menor no grupo de teste (4% e 2% respectivamente) do que no grupo de controlo (13% e 12% respectivamente).<sup>3</sup>

##### Estudos da placa subgengival e reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR)

- A PCR em tempo real foi realizada para detectar o número de Pg (*Porphyromonas gingivalis*), Td (*Treponema denticola*), Fn (*Fusobacterium nucleatum*), e Tf (*Tannerella forsythia*). No grupo de teste, o número médio de bactérias Tf: 3,43

$\log_{10}$  copies/ml e  $F_n$ : 4,16  $\log_{10}$  copies/ml na 6ª semana foi significativamente inferior ao do grupo de controlo (5,08 e 5,60 respetivamente). Contudo, entre os dois grupos, não foi observada qualquer diferença estatisticamente significativa no número médio de bactérias de Td e Pg nos dois grupos tanto na linha de base como na 6ª semana.<sup>4</sup>

### **Estudos de amostras de placa dentaria subgingival**

- A carga microbiana por amostra é estimada através da determinação da UFC/ml da amostra para a recuperação seletiva de colónias de bactérias anaeróbias Gram-negativas. Na linha de base, a UFC/ml foi  $5,21 \times 10^6$  UFC/ml no local de ensaio e  $5,12 \times 10^6$  UFC/ml no local de controlo, que foi reduzida para  $2,10 \times 10^5$  no local de ensaio enquanto no local de controlo foi  $3,55 \times 10^5$  UFC/ml. Estes resultados são estatisticamente significativos a favor do grupo de teste com a adição de ácido hialurónico como coadjuvante ao SRP.<sup>12</sup>

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1. Análise comparativa dos resultados clínicos e bioquímicos

#### 5.1.1. Os benefícios do ácido hialurónico nos parâmetros clínicos.

Dos 16 artigos selecionados, com os resultados, há 8 grupos distintos segundo o produto usado:

1- O *primeiro grupo* é composto de 4 artigos<sup>4,5,11,15</sup> que estudam a aplicação tópica subgingival de um gel de ácido hialurónico 0,2% (GENGIGEL® Gel, RICERFARMA).

2- O *segundo grupo* com 5 artigos<sup>1,2,10,12,13</sup> avaliou a administração subgingival de um gel de ácido hialurónico à 0,8% (GENGIGEL® Gel, RICERFARMA) nas bolsas periodontais aplicado pelo médico dentista.

3- O *terceiro grupo* com 1 artigo<sup>3</sup> combina uma aplicação subgingival de gel (0,8%) seguida de 28 aplicações supra-gingivais de gel (0,2%) duas vezes por dia pelo paciente.

4- O *quarto grupo* com 1 artigo<sup>9</sup> que utiliza Aminogam®, composto por aminoácidos e gel de hialuronato de sódio (Aminogam Ò A, Lotto 190308A, Errekappa Euroterapici Spa, MI, Itália) bem como um gel placebo com a mesma forma de 0,5 ml (Aminogam Ò B, lotto 190308B, Errekappa Euroterapici Spa, MI, Itália) foram aplicados em dois locais de controlo.

5- O *quinto grupo* com 1 artigo<sup>8</sup> aplica subgingivalmente um éster benzílico de ácido hialurónico (HYAFF®, Anika Therapeutics Srl), em forma de gel para uso clínico.

6- O *sexto grupo* com 1 artigo<sup>14</sup> que destaca a aplicação tópica do HA nebulizado via um spray (Ibsa Farmaceutici Italia Srl, Lodi, Itália), apenas de um lado (ou da direita ou da esquerda).

7- O *sétimo grupo* consiste 1 artigo<sup>16</sup> que estuda a aplicação de um gel HA Periosyal®, (Teoxane SA, Genebra, Suíça) até ao preenchimento total das bolsas periodontais nos pacientes fumadores.

8- O *oitavo grupo* consiste em 2 artigos<sup>17,18</sup> que injetaram uma formula de HA (HYADENT®) de elevado peso molecular contendo 2,0 mg/mL de hialuronato de sódio e 16,0 mg/mL de hialuronato de sódio reticulado com éter diglicidílico de butanodiol (BDDE).

No *primeiro grupo*, todos os estudos que injetaram GENGIGEL® 0,2% sub-gingivalmente encontraram uma diminuição estatisticamente significativa no sangramento na sondagem (BoP) e uma diminuição na inflamação gengival (GI) em comparação com o grupo de controlo.<sup>4,5,11</sup> Com excepção de *Aydinyurt et al.*, que descobriram que uma única dose de ácido hialurónico não deu qualquer contribuição adicional para o tratamento periodontal não cirúrgico.<sup>15</sup> Assim, *Rajan et al.*, mostraram que a aplicação repetida de ácido hialurónico imediatamente após o SRP e uma semana após o tratamento em bolsas periodontais, massajando a gengiva com uma escova de cerdas macias durante 3 semanas reduziu a inflamação gengival melhorando todos os parâmetros clínicos BOP, PPD, CAL, GI e PI aos 3 meses.<sup>11</sup>

Dentro do *segundo grupo*, com uma aplicação de 0,8% de gel HA sub-gingivalemente, os resultados são mais heterogêneos. De facto, encontramos semelhanças entre os resultados dos estudos de *Shah et al.*, e *Bains et al.*, que encontram diferenças estatisticamente significativas com diminuições das profundidades das bolsas (PPD) e um ganho de aderência clínica (CAL) a favor do grupo de teste.<sup>10,13</sup> Ambos utilizaram um penso periodontal (Coe-Pak®) para assegurar a retenção do material dentro das bolsas periodontais. Este penso desempenha um papel na cicatrização e regeneração dos tecidos periodontais e contribui para a melhoria dos parâmetros periodontais. Além disso, *Bains et al.*, compararam a SRP+HA e SRP+CHX e não encontraram diferenças significativas entre estes dois grupos, mas houve diferenças significativas nas diminuições da PPD e da perda de aderência clínica (CAL) entre o grupo C e os grupos SRP+HA e SRP+CHX aos 3 meses.<sup>10</sup> Além disso, em 2015, *Polepalle et al.*, injetaram 0,2 mL de gel 0,8% nas bolsas de pré-molares e caninos e encontraram resultados significativos para todos os parâmetros periodontais (BoP, PPD, CAL e ÍP), nomeadamente no BoP (%) com uma diminuição de 75% do sangramento no grupo de teste (T) e 8% no grupo de controlo (C). (T:100->25 e C:100->92) mas, também, com um ganho de CAL 2,73mm no grupo T e 0,7mm no grupo C.<sup>12</sup> A aplicação de HA mostrou efeitos positivos ao influenciar a inflamação e a cicatrização dos tecidos lesados. Também, em 2018, *Al-shammari et al.*, administram 1mL

de gel 0,8% nas bolsas na mesma frequência que no estudo de *Polepalle et al.*, ou seja, uma aplicação no dia do SRP e outra uma semana mais tarde. Este primeiro, mostrou resultados significativos em PPD, BoP, IG e IP, mas não em CAL.<sup>2</sup> Estas diferenças poderiam ser explicadas, por um lado, pela diferença na quantidade de administração de gel 0,8% (1mL vs 0,2mL) e, por outro lado, *Polepalle et al.*, só estavam interessados nas alterações de pré-molares e caninos que apresentavam um padrão patológico semelhante.<sup>12</sup> Teria sido interessante alargar o estudo aos molares e incisivos como no estudo de *Al-shammari et al.*. No entanto, em 2019, *Lobato et al.*, observaram uma diminuição significativa da hemorragia na sondagem (BoP). No entanto, apesar dos conselhos de higiene rigorosos, não foram encontrados resultados significativos em PPD, CAL, PI e GI. Assim, uma única aplicação de gel HA não mostra uma diferença significativa nos parâmetros periodontais, mas reduziu a hemorragia e, portanto, a inflamação aos 3 meses.<sup>1</sup>

No *terceiro grupo*, *Eick et al.*, combinaram duas concentrações de géis tópicos no seu tratamento, um gel contendo 0,8% HA (1800 kDa) foi introduzido em todas as bolsas periodontais imediatamente após o SRP; além disso, os pacientes aplicaram um gel contendo 0,2% HA (1000 kDa) no bordo da gengiva marginal duas vezes por dia durante 14 dias. O grupo HA mostrou alterações favoráveis na redução da PPD e a redução do número de bolsas foram significativamente maiores após 3 e 6 meses em comparação com o grupo de controlo. Os autores assumem que o uso repetido de 1800 kDa HA gel oferece mais eficácia para a cicatrização e resultados clínicos, especialmente nos primeiros meses após o tratamento.<sup>3</sup>

No *quarto grupo*, *Bevilacqua et al.*, em 2012, mostraram resultados muito significativos no que diz respeito à redução da BoP, 4,5% no grupo T contra 18,2% no grupo C, em comparação com a linha de base que foi de 72,7% em ambos os grupos.<sup>9</sup> Na presente investigação, a utilização de aminoácidos e gel de hialuronano de sódio, além do SRP, reduziu a inflamação e promoveu a regeneração tecidual. Não podemos garantir se os aminoácidos unicamente podem oferecer benefícios nos parâmetros clínicos ou se é necessária a combinação dos dois.

No *quinto grupo*, o estudo de *Dominici et al.*, mostra resultados significativos em todos os parâmetros, exceto na CAL.<sup>8</sup> Estes resultados realçam que a aplicação supra-gengival de gel HA esterificado (HYAFF®) proporciona uma redução da inflamação quando combina com uma escovagem mecânica suave da placa dentária com escova macia durante 2 à 3 minutos pelo paciente. Podemos deduzir que a escovagem suave da gengiva após a aplicação do HA ativa a microcirculação e ajuda a penetração do gel no tecido marginal.

No *sexto grupo*, da mesma forma que no estudo anterior, *Lopez et al.*, optaram por uma aplicação supra-gengival de HA nebulizado através de uma pulverização via um spray (Spray-sol®) com 30 autoadministrações (2 vezes por dia durante 15 dias). Os resultados mostraram uma ligeira melhoria no sangramento, mas nenhuma diferença significativa entre os grupos.<sup>14</sup> Isto leva-nos a dizer que a aplicação subgengival continua a ser a melhor opção para obter benefícios significativos entre os grupos, além disso o tamanho da amostra de 5 é demasiado pequeno para representar a população.

No *sétimo grupo*, *Ozener et al.*, experimentaram a aplicação subgengival de Periosyal® em pacientes fumadores. Não foram encontrados resultados significativos, apesar de duas aplicações de HA.<sup>16</sup> A aplicação de HA como coadjuvante do SRP não pode trazer qualquer eficácia clínica adicional em pacientes fumadores com periodontite. O tabaco é um fator de risco para a periodontite, adicionar HA ao tratamento periodontal não cirúrgico em fumadores não procura quaisquer benefícios.

Por fim, no *oitavo e último grupo*, os dois autores, *Pilloni et al.*, e *Olszewska-Czyx et al.*, injectaram o mesmo tipo de HA (Hyadent®), o primeiro fez uma segunda injeção 3 meses após a primeira em bolsas residuais profundas de 5 a 9 mm e não encontrou resultados significativos em PPD, CAL, BoP e PI.<sup>17</sup> Isto pode ser explicado por três razões: por um lado, pode-se assumir que o tratamento mais adequado para bolsas residuais profundas continua a ser o tratamento cirúrgico, por outro lado, uma segunda injeção aos 3 meses parece ser demasiado tardia, de acordo com os resultados já analisados, os melhores benefícios permanecem com duas injeções com uma semana de intervalo. Finalmente, como discutido anteriormente nos estudos de *Ozener et al.*, fumar, mesmo menos de 10 cigarros por dia, prejudica a cicatrização periodontal e pode enviesar os resultados do

estudo. Além disso, o segundo autor fez um segundo SRP e outra aplicação de HA 6 semanas mais tarde. Este último encontra resultados significativos entre os grupos a favor do grupo T, com uma diminuição da BoP e um ganho em CAL.<sup>18</sup>

Finalmente, a maioria dos estudos concluiu que a aplicação de HA tem um efeito positivo sobre a saúde periodontal.<sup>1-13,18</sup> Não foram encontrados efeitos secundários nos todos os estudos de investigação. Alguns pacientes mencionaram mesmo que o HA não causa qualquer descoloração dos dentes e não altera o sabor, o que pode acontecer com outros tratamentos tradicionais, tais como a clorexidina.<sup>8</sup>

### 5.1.2. Os benefícios do ácido hialurónico nos parâmetros microbiológicos e bioquímicos

Os parâmetros clínicos (BoP, CAL, PPD, GI e PI) fornecem informações sobre a extensão da destruição da periodontite e não sobre o estágio atual ou o risco de progressão da doença no futuro. A periodontite é uma doença causada por bactérias, por isso a análise dos bacilos ajuda a avaliar o estágio da doença e prevenir a sua progressão.<sup>4</sup>

Além de reduzir a profundidade da bolsa 6 meses após o SRP, *Eick et al.*, concluem que "*HA estabiliza níveis baixos de flora microbiana periodontopatogénica, e previne a recorrência de certas bactérias: Aggregatibacter Actinomycetemcomitans e Campylobacter rectus*".<sup>3</sup> De facto, observou-se 4% de *A.actinomycetemcomitans* no grupo T contra 13 no grupo C; e 2% de *C.rectus* no grupo T contra 12 no grupo C aos 6 meses. No entanto, houve uma diminuição em *T.forsythia* aos 3 meses no grupo T em comparação com os 6 meses, 13% contra 17% respetivamente.<sup>3</sup> Mas também se deve notar que houve uma diferença nos valores médios de base entre os grupos T e C (14% vs 11% respetivamente). Alguns anos mais tarde, em 2015, *Polepalle et al.*, mostraram que a sua análise microbiana revelou uma diminuição significativa nas colónias bacterianas (UFC) no grupo HA em comparação com um grupo de controlo. De facto, a carga bacteriana é revelada pelo número de UFC/ml (unidades formadoras de colónias). Diminuiu de  $5,21 \cdot 10^6$ CFU/ml para  $2,10 \cdot 10^6$ CFU/ml no grupo de teste (entre o início e o 3º mês) e de  $5,12 \cdot 10^6$ CFU/ml para  $3,55 \cdot 10^6$ CFU/ml no grupo de controlo, em particular nas estirpes: *Aggregatibacter actinus*, *Prevotella intermedia*, *Staphylococcus aureus* e *Propionibacterium*, confirmando assim os efeitos bacteriostáticos e antibacterianos da HA observados por *Eick et al.*,<sup>12</sup>

Além disso, no estudo de *Nguyen et al.*, foi realizada uma reação quantitativa em cadeia da polimerase em tempo real (PCR) para avaliação qualitativa e quantitativa de certas bactérias, *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Treponema denticola* (Td), *Fusobacterium nucleatum* (Fn) e *Tannerella forsythia* (Tf) presente na placa subgengival antes do SRP (T0) e após 6 semanas. Esta injeção adicional de HA reduziu 2 tipos de bactérias (Tf e Fn) no grupo de T em comparação com o grupo C após 6 semanas.<sup>4</sup>

No estudo de *Al-shammari et al.*, a expressão de hBD-2 é mais pronunciada após a aplicação subgengival de 0,8% de HA com SRP às 6 e 12 semanas, provando que o hBD-2 desempenhou um papel crucial no processo inflamatório das doenças periodontais<sup>2</sup> O HA mostrou efeitos positivos ao influenciar a inflamação local. É necessário um estudo futuro para compreender melhor o papel exato do hBD-2 nas doenças periodontais.

De acordo com estes estudos, o HA, combinado com um SRP, diminui a carga bacteriana nas bolsas periodontais.<sup>3,4,12</sup>

## 5.2. Perceber o processo de cicatrização do ácido hialurônico nos tecidos periodontais e as suas propriedades bioquímicas

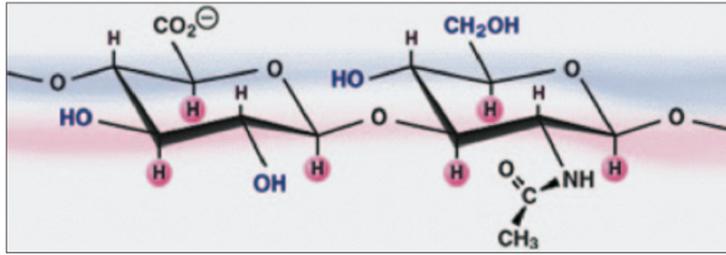
### 5.2.1. Estrutura e propriedades de ácido hialurônico

HA foi descoberto por Meyer et al. John Palmer em 1934 que isolaram uma substância química do humor vítreo de vaca, na universidade de Columbia em New York.<sup>6,11,12,13</sup>

O ácido hialurônico é um polissacarídeo (GAG) natural e não sulfatado da matriz extracelular (MEC) do tecido conjuntivo.<sup>1,4,5,6,10,11,12,14</sup>

Ele é constituído pelo repetição de dissacarídeo constituído por ácido D-glucurónico e N-acetilglucosamina.<sup>19</sup>

O HA foi identifica em todos os tecidos periodontais, sendo particularmente proeminente nos tecidos não mineralizados como a gengiva e o ligamento periodontal e apenas em baixas quantidades nos tecidos mineralizados como o cimento e o osso alveolar.<sup>6</sup>



**Figura 3.** Estrutura da molécula de ácido hialurónico. (Imagem retirada de Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. J Indian Soc Periodontol 2012;16:184-92.)

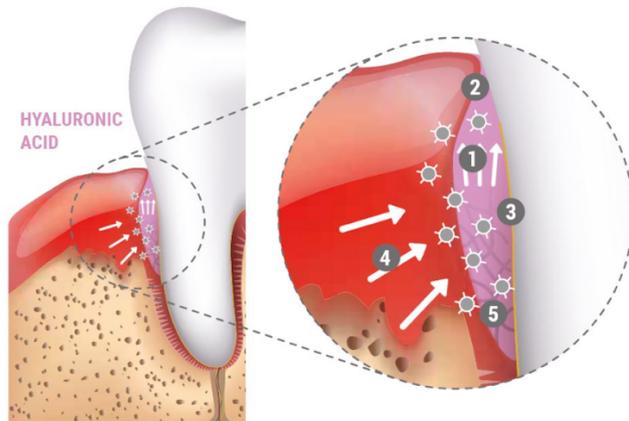
HA é produzido por células epiteliais, mesenquimais, imunitárias e hematopoiéticas e é sintetizado no interior da membrana plasmática da célula por proteínas transmembranas, as Hyaluronates Synthéthases. O ácido hialurónico tem sido estudado como um marcador de inflamação e é um factor significativo no crescimento, desenvolvimento e reparação de tecidos.<sup>19</sup>

De facto, o HA tem um efeito anti-inflamatório, alivia a dor e reduz inchaço e o desconforto do paciente. As modificações do HA incluem esterificação e reticulação para fornecer estrutura de gel transparente mais ou menos fluido. Estes biopolímeros são totalmente biodegradáveis e biocompatíveis, porque existe naturalmente no corpo humano. É hipoalergénico, fácil de manusear e de rápida injeção.<sup>7</sup>

O HA reduz o risco de infeção devido a sua ação bacteriostática reduzindo a penetração de agentes patogénicos particularmente nas estirpes de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* e *Staphylococcus aureus*, que se encontram normalmente em bolsas periodontais.<sup>6</sup>

HA é também uma molécula higroscópica que pode melhorar o processo de regeneração dos tecidos, devido à sua capacidade de manter uma hidratação adequada através da retenção de grandes quantidades de água nas bolsas periodontais.<sup>2</sup>

### 5.2.2. Modo de ação de ácido hialurônico na cicatrização nas bolsas periodontais



**Figura 4.** O modo de ação do gel de ácido hialurônico na bolsa periodontal (1) Arrasta sangue; (2) Estabiliza o coágulo e promove a regeneração dos tecidos; (3) O efeito bacteriostático proporciona proteção; (4) Fatores de crescimento atraídos pelo ácido hialurônico; (5) Coordena a inflamação e acelera a angiogênese. Imagem retirada: <https://regedent.com/cross-linked-hyaluronic-acid/> (Imagem utilizada com permissão de Regedent, AG, Switzerland)

A cicatrização de bolsa periodontal envolve uma série de eventos biológicos controlados: (1 e 2) hemostasia, (3) inflamação, (4) proliferação, e (5) remodelação do tecido.

Esta série de eventos começa com acumulação de células no tecido ferido e termina com a formação de uma nova matriz extracelular que restaura a resistência do tecido periodontal ao stress funcional.

(1 e 2) O HA injetado na bolsa periodontal vai atrair sangue e estabilizar o coágulo de sanguíneo de fibrina criado pela agregação de plaquetas. Este coágulo formará uma matriz temporária na qual as células inflamatórias podem migrar durante o processo de cicatrização.

(3) Uma vez a hemorragia controlada, a alta concentração de HA irá interagir com o receptor CD44 nas células endoteliais. Isto levará à migração de células inflamatórias tais como leucócitos, macrófagos, linfócitos no tecido lesado (quimiotaxia), o que eliminará micróbios invasores (fagocitose), estimulará a produção de citocinas pró-inflamatórias. O HA evitará também a colonização e proliferação de bactérias patogênicas anaeróbias devido a sua propriedade bacteriostática, nos tecidos periodontais adjacentes.

(4) Depois vem a fase proliferativa com um aumento da concentração de HA que vai atrair fatores de crescimento que permitem a organização de uma matriz extracelular bem hidratada que facilita a migração de fibroblastos a este nível, levando à formação de tecido de granulação na ferida.

(5) A fase de cicatrização e remodelação caracteriza-se pela cessação da sinalização celular que leva à proliferação celular endotelial, a síntese de novas fibras de colagénio no ligamento periodontal pelos fibroblastos e a contração física mediada por fibroblastos contracteis (miofibroblastos) na bolsa.<sup>19</sup>

Observámos que o protocolo SRP+HA proporciona melhores benefícios clínicos aos 3 meses, em comparação com um SRP sozinho, quando a aplicação da segunda injeção subgingival é seguida de uma semana após a primeira.<sup>2,11,12,13</sup>



## 6. LIMITAÇÕES

Observamos nos nossos artigos uma diversidade de resultados que podem estar relacionados com diferentes fatores.

Em primeiro lugar, é de notar que a maioria dos estudos analisados não forneceu informações sobre a higiene oral dos pacientes, um fator que dificulta o controlo da placa bacteriana e conduz a uma comparação inadequada dos resultados. Outros autores, como, *Olszewska-Czyx et al.*, realizam múltiplos SRP nos seus estudos, o que levará a um desequilíbrio na limpeza dos bolsas entre os estudos. Além disso, alguns autores excluem pacientes com doença sistémica, pacientes com tratamento periodontal e antibióticos tomados 6 meses antes do SRP, mas outros são silenciosos sobre estas questões. Por conseguinte, nem todos os artigos têm os mesmos critérios de exclusão, o que pode alterar os resultados.

Em segundo lugar, a maioria dos nossos trabalhos salienta que benefícios significativos do ácido hialurónico na cicatrização periodontal e redução da inflamação, após a terapia periodontal não cirúrgica, mas não fomos capazes de estabelecer se esses benefícios são sustentáveis a longo prazo. Em relação ao seguimento dos pacientes, o seguimento mais longo é de 12 meses no artigo de *Pilloni et al.*, e não foram encontrados benefícios significativos entre SRP+HA vs SRP, além disso *Eick et al.*, aos 6 meses só tiveram diminuição significativa em PPD e não no BoP, PI e CAL. Os artigos que mostram os benefícios mais significativos têm um seguimento de 3 meses com um mínimo de duas injeções de HA, pelo que se pode deduzir que entre 3 e 6 meses será necessária uma nova injeção para manter resultados significativos.

Outra limitação deste estudo comparativa é que os autores não estudam a mesma amostra de pacientes, a mesma duração do tratamento, o mesmo produto utilizado, as mesmas concentrações, as mesmas formas de aplicação, nem a mesma frequência de aplicação. Parece interessante realizar um estudo clínico randomizado e aleatório para definir um protocolo preciso, indicando a concentração de ácido hialurónico, bem como a

frequência de aplicação, a fim de integrar o ácido hialurónico de forma natural após um SRP no tratamento da periodontite. Só então poderemos compreender todos os efeitos desta fascinante molécula biológica.

Alem disso, como mencionado anteriormente, o HA está naturalmente presente no corpo e o corpo degrada-o ao longo do tempo. Consequentemente, o HA injetado é degradado ao mesmo tempo que o HA natural.<sup>7</sup> Alguns estudos, tais como *Nguyen et al.*, e *Gontiya et al.*, injetaram HA uma vez por semana durante 4 semanas e não encontraram diferença significativa no PPD, CAL e PI às 6 semanas, o que poderia ser explicado pelo facto que a penetração de uma seringa no sulco pode quebrar as fibras que se estavam a formar e assim contrariar os resultados.<sup>5,7</sup>

Finalmente, não temos informações precisas sobre a profundidade das bolsas, exceto que todos os artigos incluem todas as bolsas maiores ou iguais à 4 mm, contudo observamos que no estudo de *Pilloni et al.*, que incluía bolsas residuais de 5-9 mm aos seus critérios, não resultaram diferenças significativas sobre os parâmetros clínicos com o gel Hyaff®, no entanto, a segunda injeção foi aplicada 3 meses após a primeira, esta segunda aplicação tardia poderia explicar esta falta de resultados significativos.



## 7. CONCLUSÃO

Em primeiro lugar, podemos concluir que a aplicação de HA como coadjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico tem os seguintes benefícios:

- Potencializa os efeitos terapêuticos do SRP
- Melhora os sinais clínicos de inflamação gengival, reduzindo o sangramento na sondagem
- Reduz a profundidade da bolsa periodontal
- Aumenta o ganho de aderência clínica
- Diminui a carga bacteriana no fluido crevicular
- Não causa quaisquer efeitos secundários

Em segundo lugar, compreendemos que o HA tem um papel fundamental na cicatrização periodontal:

- Na bolsa periodontal, HA atrairá sangue, fatores de crescimento e estabilizará o coágulo
- O seu efeito bacteriostático reduz a penetração de agentes patogénicos: *A.actinomycetemcomitans* e *C.rectus* que se encontram normalmente em bolsas periodontais
- Vai controlar inflamação e acelera regeneração do tecido periodontal

Os resultados obtidos a partir da atual revisão de 16 estudos clínicos são promissores para o futuro. Mostram que, devido à sua ação positiva nos parâmetros clínicos, microbiológicos e de cicatrização dos tecidos, a administração tópica de HA poderia desempenhar um papel não só como adjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico, mas também no tratamento da gengivite, e ainda mais, na cicatrização pós-operatória da cirurgia dentária. Isto melhoraria significativamente a qualidade de vida dos pacientes com doença periodontal.

De acordo com a nossa análise, depois uma sondagem entre 3 e 6 meses após o primeiro tratamento, seria interessante realizar um segundo SRP+HA nas bolsas periodontais (> ou igual à 4mm) e analisar 3 meses após os resultados.

Contudo, acredito que são necessários futuros estudos clínicos para determinar exatamente como, onde e em que dose o HA proporciona o máximo benefício no tratamento da periodontite, e assim integrar o HA na rotina diária dos tratamentos dos médicos dentistas.

Podemos destacar que, em pacientes fumadores, o HA como coadjuvante ao SRP não proporciona qualquer benefício adicional em comparação com um SRP sozinho.

Alem disso, como sabemos que a produção de HA diminui com a idade, podemos perguntar se HA em pacientes mais velhos traria benefícios significativos.

Finalmente deve também dizer-se que os resultados dependem da higiene oral do paciente, que está fora do controlo do medico dentista, que só pode motivar o paciente em cada visita e lembrar-lhe as regras básicas de higiene oral.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lobato JRF, Santos Vilhena M dos, Izidoro C, Alves R, Proença L. Single application of 0.8% hyaluronic acid as a coadjuvant of nonsurgical treatment in nonsmoking patients with periodontitis: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial. *J Indian Soc Periodontol.* 2019;23(6):545.
2. Al-Shammari NM, Shafshak SM, Ali MS. Effect of 0.8% Hyaluronic Acid in Conventional Treatment of Moderate to Severe Chronic Periodontitis. *J Contemp Dent Pract.* 2018 May;19(5):527–34.
3. Eick S, Renatus A, Heinicke M, Pfister W, Stratul SI, Jentsch H. Hyaluronic Acid as an Adjunct After Scaling and Root Planing: A Prospective Randomized Clinical Trial. *J Periodontol.* 2013 Jul;84(7):941–9.
4. T. Nguyen T, T. Ho H, C. Huynh N, H.A. Dien V, L. Vo T. Hyaluronic acid 0.2% application enhanced periodontitis treatment in non-surgical phase. *J Stomatol.* 2021;74(2):76–83.
5. Gontiya G, Galgali S. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16(2):184.
6. Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy. *North Am J Med Sci.* 2013;5(5):309.
7. Sudha PN, Rose MH. Beneficial effects of hyaluronic acid. *Adv Food Nutr Res.* 2014;72:137-176.
8. Pilloni A, Annibali S, Dominici F, Di Paolo C, Papa M, Cassini MA, Polimeni A. Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study. *Ann Stomatol (Roma).* 2011 Mar;2(3-4):3-9.
9. Bevilacqua L, Eriani J, Serroni I, Liani G, Borelli V, Castronovo G, Di Lenarda R. Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis. *Ann Stomatol (Roma).* 2012 Apr;3(2):75-81.
10. Bains V, Gupta V, Singh G, Patil S, Chauhan A. Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: A preliminary study. *Contemp Clin Dent.* 2013;4(1):54.
11. Rajan P, Baramappa R, Rao NM, Pavaluri AK, P I, Rahaman SM. Hyaluronic Acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis. A randomized clinical trail. *J Clin Diagn Res.* 2014 Dec;8(12):ZC11-4.
12. Polepalle T, Srinivas M, Swamy N, Aluru S, Chakrapani S, Chowdary B. Local delivery of hyaluronan 0.8% as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic

periodontitis: A clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19(1):37.

13. Shah S, Vijayakar H, Rodrigues S, Mehta C, Mitra D, Shah R. To compare the effect of the local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing versus scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(5):549.

14.. Lopez MA, Manzulli N, D'Angelo A, Lauritano D, Casale M, Candotto V. The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of periodontitis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017 Dec 27;31(4 Suppl 2):119-122.

15. Aydinyurt HS, Akbal D, Altindal D, Bozoglan A, Ertugrul AS, Demir H. Evaluation of biochemical and clinical effects of hyaluronic acid on non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Ir J Med Sci* 1971. 2020 Nov;189(4):1485–94.

16. Öztürk Özener H, Ağralı ÖB, Yildirim HS. Efficacy of Hyaluronic Acid Gel as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment in Smokers with Periodontitis: A Retrospective Case Control Study. *Clin Exp Health Sci.* 2020 Jun;10(2):172-177

17. Pilloni A, Zeza B, Kuis D, Vrazic D, Domic T, Olszewska-Czyz I, et al. Treatment of Residual Periodontal Pockets Using a Hyaluronic Acid-Based Gel: A 12 Month Multicenter Randomized Triple-Blinded Clinical Trial. *Antibiotics.* 2021 Jul 30;10(8):924.

18. Olszewska-Czyz I, Kralik K, Prpic J. Biomolecules in Dental Applications: Randomized, Controlled Clinical Trial Evaluating the Influence of Hyaluronic Acid Adjunctive Therapy on Clinical Parameters of Moderate Periodontitis. *Biomolecules.* 2021 Oct 9;11(10):1491.

19. Ghatak S, Maytin EV, Mack JA, Hascall VC, Atanelishvili I, Moreno Rodriguez R, et al. Roles of Proteoglycans and Glycosaminoglycans in Wound Healing and Fibrosis. *Int J Cell Biol.* 2015;2015:1-20.

## 9. ANEXOS

Hello ladies and gentlemen,

I am writing to you because I would like to use an image from your brochure in my final thesis in dentistry entitled "the application of hyaluronic acid as a coadjuvant in periodontitis". Is this possible if you please  
I look forward to hearing from you, please accept my best wishes.

Jeanne Depussay  
[jeanne.depussay@gmail.com](mailto:jeanne.depussay@gmail.com)

Dear Jeanne,

Yes please use it, simply reference it as the property of Regedent AG, Switzerland.

Let us know if we can assist.

Best regards,

Alexandre Georjon  
Head of global marketing and sales

Mobile: +41 (0)78 774 20 74  
Email: [alexandre.georjon@regedent.com](mailto:alexandre.georjon@regedent.com)



REGEDENT AG | Zollikerstrasse 144 | CH-8008 Zürich