

Relatório de Estágio

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Instituto Universitário de Ciências da Saúde

**UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÓNICO ASSOCIADO AO TRATAMENTO DA
DOENÇA PERIODONTAL**

Jéssica Figueiredo Borges Fernandes

Orientador:

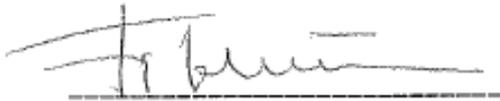
Prof. Doutora Filomena Salazar

ACEITAÇÃO DO ORIENTADOR

Eu, Filomena da Glória Barros Alves Salazar, com a categoria profissional de Prof. Auxiliar do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado "Utilização do ácido hialurónico associado ao tratamento da doença periodontal", da Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Jéssica Figueiredo Borges Fernandes, declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 27 de Junho de 2016

O Orientador



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'F. Salazar', is written over a solid horizontal line.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, a pessoa mais importante da minha vida, por me ter dado mais do que aquilo que podia, por toda a perseverança, por acreditar sempre em mim e por ter tornado possível esta conquista que, no fundo, também é dele. Sou grata por ser sua filha e se tivesse a oportunidade de viver outra vez, só aceitaria se o tivesse de novo como pai. Palavras nunca serão suficientes. Serei lhe eternamente grata por tudo o que tenho e tudo o que sou.

À minha mãe, a minha melhor amiga, por todo o apoio e motivação. Por estar sempre do meu lado e nunca me deixar desistir.

Ao meu namorado pelo seu amor incondicional, estabilidade e apoio. Por estar sempre comigo nos bons e maus momentos.

À professora Doutora Filomena Salazar por toda a ajuda, simpatia, disponibilidade, orientação e todos os conhecimentos transmitidos para a realização deste trabalho final, um sincero obrigado.

À minha tia Gorete, uma segunda mãe, por toda a preocupação e por zelar sempre pelo meu bem. Ao meu primo Sérgio e ao meu tio Zezé por toda a ajuda prestada.

Às minhas trinômias Ana Reis, Diana Pinto e binómia Filipa Ari com quem dei os meus primeiros passos clínicos. Por todo o auxílio, motivação e partilha de conhecimentos.

Às minhas amigas Vanessa, Cláudia, Sara Cardoso, Catarina Macedo e Joana Duarte pela sua amizade verdadeira, ajuda e presença constante neste percurso.

A todos os meus amigos que não estão aqui mencionados, mas que de uma maneira ou de outra marcaram este caminho e ocupam um lugar importante no meu coração.

Ao Instituto Universitário de Ciências da Saúde e a todos os professores, que desempenharam o papel mais importante na minha formação e com quem aprendi tudo o que sei a nível profissional.

“Um dia aprendi que os sonhos existem para se tornar realidade. E, desde aquele dia, já não durmo para descansar. Simplesmente durmo para sonhar.” – Walt Disney

RESUMO

O ácido hialurônico é um glicosaminoglicano naturalmente presente no organismo humano, tendo um papel vital no funcionamento da matriz extracelular, onde representa um dos principais componentes. As suas propriedades anti-inflamatórias e o seu papel na cicatrização há muito que têm sido aproveitados no campo da oftalmologia, ortopedia e da dermatologia.

A doença periodontal, por sua vez, é uma patologia de origem inflamatória, que atinge os tecidos que conferem suporte e sustentação à estrutura dentária, quando não tratada, pode levar à perda de dentes e destruição óssea.

Inicialmente, a terapêutica da doença periodontal passa pelo tratamento mecânico que é frequentemente associado a terapêuticas químicas para potencializar a sua ação.

Recentemente, o uso do ácido hialurônico tem sido estudado como possível adjuvante no tratamento mecânico da doença periodontal com resultados positivos a seu favor.

Considerando as limitações, a escassez de estudos e nos critérios pouco específicos aplicados pelos estudos existentes, não se pode afirmar com clareza o potencial benéfico do ácido hialurônico. Contudo, as evidências preliminares sugerem que o ácido hialurônico possa ser um aliado quando utilizado associado ao tratamento da doença periodontal.

Palavras-chave: "ácido hialurônico", "doença periodontal", "periodontite", "regeneração periodontal", "raspagem e alisamento radicular".

ABSTRACT

Hyaluronic acid is a glycosaminoglycan which exists naturally in the human body, being one of the main components of the extracellular matrix and having a very significant role in its working process. Due to its anti-inflammatory and healing properties, it's been widely used for a while in the fields of ophthalmology, orthopedics and dermatology.

Periodontal disease is an inflammatory condition that affects the tissues that surround and provide support to the teeth. When not properly treated, it may lead to tooth loss and bone destruction.

In a first approach, periodontal disease treatment revolves around mechanical methods which are frequently associated with chemical measures to maximize their action.

Recently, the use of hyaluronic acid has been studied as a possible adjuvant in the mechanical treatment of periodontal disease with fairly good results reported.

Given its limitations, the lack of scientific studies and the non-consensual and unspecific criteria applied to the studies done so far, it's not safe to declare with certainty the potential beneficial effects of the hyaluronic acid. However, the preliminar evidence suggests that the hyaluronic acid may be an ally when used associated with the treatment of periodontal disease.

Keywords: "hyaluronic acid", "periodontal disease", "periodontitis", "periodontal regeneration", "scaling and root planing".

INDICE GERAL

CAPITULO I – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	8
1- INTRODUÇÃO	9
2- OBJETIVOS	10
3- METODOLOGIA.....	11
4- FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	12
4.1- Ácido Hialurónico.....	12
4.1.1- História e concepção	12
4.1.2- Estrutura química.....	14
4.1.3- Propriedades biológicas e físico-químicas	15
4.1.3.1- Osteo-condutor.....	15
4.1.3.2- Biocompatível.....	15
4.1.3.3- Hidrofílico	15
4.1.3.4- Viscoelástico.....	15
4.1.3.5- Anti-edematoso	16
4.1.3.6- Bacteriostático.....	16
4.1.3.7- Anti-inflamatório	16
4.2- Doença Periodontal.....	16
4.2.1- Definição	16
4.2.2- Classificação.....	17
4.2.3- Gengivite.....	18
4.2.4- Periodontite.....	19
4.2.5- Etiopatogenia.....	19
4.2.5.1- Etiopatogenia da gengivite.....	19
4.2.5.2- Etiopatogenia da periodontite	20
4.2.6- Fatores de risco.....	21
4.3- Ácido Hialurónico e Doença Periodontal.....	23
4.3.1- Ácido Hialurónico no periodonto	23
4.3.2- Papel do ácido Hialurónico na cicatrização periodontal.....	23
4.3.3- Ácido Hialurónico associado ao tratamento da doença periodontal.....	24

5- CONCLUSÃO	27
6- BIBLIOGRAFIA	28
CAPITULO II – RELATÓRIO DOS ESTÁGIOS.....	34
1- RELATÓRIO DAS ATIVIDADES PRÁTICAS DAS DISCIPLINAS DE ESTÁGIO	35
1.1- Estágio em Clínica Geral Dentária	35
1.2- Estágio Hospitalar	36
1.3- Estágio em Saúde Oral Comunitária.....	37
2- CONSIDERAÇÕES FINAIS	39

CAPITULO I - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1- INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico (AH) é um glicosaminoglicano de alto peso molecular que está presente em altas concentrações na pele, no cordão umbilical e no humor vítreo.^{1,2} Pode também ser encontrado em vários fluídos corporais, nomeadamente na saliva, no líquido sinovial, no plasma sanguíneo e no fluido crevicular. Além disso é um dos principais componentes da matriz extracelular (MEC) do tecido conjuntivo. O AH intervém em processos de reparação tecidual e cicatrização, o que leva à sua aplicação local como substância anti-inflamatória e anti-edematosa, sem efeitos secundários indesejáveis.^{3,4,5,6} Em estado de saúde oral, os tecidos do periodonto conjuntivos mineralizados e não mineralizados, representam um sistema cuja integridade é mantida de modo a combater invasões microbianas e prevenir a sua destruição pelas enzimas e toxinas bacterianas. Na presença de uma inflamação crónica associada à doença periodontal, esta integridade é perdida, provocando danos nos componentes da matriz extracelular. Tal condição quando não tratada, é causa de destruição de osso alveolar, mobilidade dentária e por fim, perda dentária.^{3,7}

É presumível, que a aplicação local do ácido hialurónico nos sítios periodontalmente comprometidos associada ao tratamento mecânico da doença periodontal produza efeitos benéficos a nível da regeneração dos tecidos periodontais e tratamento da doença.⁸

2- OBJETIVOS

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo principal:

1- Entender o envolvimento do ácido hialurônico nos tecidos periodontais e o seu papel terapêutico na doença periodontal

E como objetivos secundários:

2- Conhecer características e propriedades do hialurônico

3- Aprofundar conceitos acerca da doença periodontal

4- Perceber se existem benefícios associados à utilização do ácido hialurônico aliado ao tratamento da doença periodontal.

3- METODOLOGIA

Para a elaboração da presente revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa no período compreendido entre Outubro de 2015 a Maio de 2016, com recurso a livros, glossários *online*, utilização do motor de busca *Google Académico* e na base de dados *PubMed*. Na triagem dos artigos não foram empregues limites temporais, contudo foram utilizados critérios de inclusão e exclusão.

Foram incluídos os artigos:

- Cujo respectivo título se restringisse à utilização do ácido hialurónico associado ao tratamento da doença periodontal e regeneração periodontal
- Artigos relevantes da evidência atual acerca dos conceitos de doenças periodontais e ácido hialurónico.

Foram excluídos:

- Os artigos inacessíveis
- Artigos cujo resumo não abordasse especificamente os temas em questão.

Para restringir os resultados, a pesquisa foi feita com associação das palavras-chave: "ácido hialurónico + doença periodontal", "ácido hialurónico + periodontite", "ácido hialurónico + regeneração periodontal", "ácido hialurónico + raspagem e alisamento radicular", o que resultou num total de 106, 42, 47 e 9 artigos, respetivamente. Destes, foram seleccionados 20 artigos, dos quais 4 eram artigos de revisão. Estes últimos suscitaram bastante interesse devido à sua abordagem específica do tema em questão e, por isso, foi realizada uma pesquisa secundária pela consulta das suas bibliografias, no qual resultaram 46 artigos elegíveis.

Entendemos ainda que para uma abordagem específica e atual dos conceitos da periodontologia haveria a necessidade de consultar os livros de "Periodontologia Clínica" de Carranza (2007) e "Periodontologia e Implantologia" de Lindhe (2003), o glossário *online* e os papéis científicos presentes no *site* da Academia Americana de Periodontologia (AAP), de onde resultaram mais 5 artigos. Assim como o glossário da biblioteca nacional de medicina dos Estados Unidos *MeSH (medical subject headings)*.

4- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

4.1- ÁCIDO HIALURÓNICO

4.1.1- História e concepção

Em 1934, Karl Meyer e John Palmer isolaram uma substância química, até então desconhecida, do humor vítreo do olho bovino. Os mesmos descobriram que esta substância possuía duas moléculas de açúcar, uma das quais era o "ácido urônico", convenientemente, denominaram a substância de "ácido hialurônico", sendo que "hyalos" é uma palavra derivada do grego que significa "vidro". Nessa altura, os cientistas ainda não sabiam que haviam encontrado uma das mais interessantes e proveitosa macromolécula natural.^{9,10}

O termo "*hyaluronan*" foi introduzido em 1986, em concordância com a nomenclatura internacional de polissacarídeos, por Endre Balazs. Este novo termo abrange as diferentes formas que a molécula pode adquirir, tanto de um ácido, como de um sal.¹¹

Atualmente, sabe-se que o AH está presente em diversos organismos, desde os mais simples, como bactérias, aos mais complexos seres eucarióticos. Nos seres vertebrados o AH faz parte do tecido conjuntivo e pertence ao grupo dos polissacarídeos, que são designados glicosaminoglicanos. É encontrado em altas concentrações nos tecidos conjuntivos do cordão umbilical, fluido sinovial, pele e humor vítreo. Encontra-se também presente, em concentrações consideráveis, nos pulmões, rins, cérebro e no músculo. Por outro lado, no fígado e no plasma é onde se observa menores concentrações.^{2,12,13}

A síntese celular do ácido hialurônico é um processo único e altamente controlado, que ocorre na membrana plasmática e é realizado por uma proteína integral dessa mesma membrana. Na sua síntese estão envolvidas três enzimas: ácido hialurônico sintetase 1 (HAS1), ácido hialurônico sintetase 2 (HAS2) e ácido hialurônico sintetase 3 (HAS3). A HAS3 sintetiza AH de baixo peso molecular, enquanto a HAS1 e HAS2 sintetizam AH de alto peso molecular. Após a sua síntese, a molécula é excretada diretamente para o espaço extra-celular, onde interage com os outros constituintes da matriz extra celular de forma a criar suporte e proteção ao redor das células.^{14,15,16}

A degradação do AH nas articulações e na pele ocorre por metabolismo local e, no resto do organismo, pela via linfática. Quando alcança a corrente sanguínea, cerca de 85-90% é eliminado pelo fígado, 10% é eliminado pelos rins e apenas 2% é excretado na urina. O seu tempo de semi-vida varia de meio dia até dois ou três dias.²

Os fibroblastos são os principais responsáveis pela síntese do AH, mas intervêm também na sua degradação através da produção de uma enzima denominada hialuronidase, que é capaz de quebrar a molécula em pequenos fragmentos.¹⁷

A hialuronidase ao hidrolisar o ácido hialurónico, um dos principais constituintes da barreira intersticial, diminui a sua viscosidade, aumentando a permeabilidade dos tecidos. Este fenómeno pode ser vantajoso no campo da medicina, na medida em que, em conjunto com outras substâncias pode ser usado para aumentar a velocidade de absorção de certos fármacos. Contudo, é também aproveitado por algumas bactérias, das quais se destacam *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Clostridium perfringens*, que sintetizam a enzima de forma a permitir e aumentar a sua mobilidade pelos tecidos do hospedeiro e ainda como disfarce antigénico, impedindo o reconhecimento por parte das células fagocitárias e do sistema imunológico.^{18, 19, 20, 21, 22, 23}

O AH estabelece ligações com determinadas proteínas influenciando as suas funções.²⁴ De entre uma vasta gama de proteínas que integram o grupo das hialderinas, destacam-se o receptor de mediação da motilidade do ácido hialurónico (RHAMM) e o CD44. Quando o AH estabelece ligação com o RHAMM, este activa uma tirosina quinase intracelular que induz a locomoção da célula.²⁵ A interação RHAMM-AH parece ter um papel fundamental na injúria e reparação tecidular.²⁶ Por sua vez, a ligação AH-CD44 revela um papel bastante marcante na inflamação, recrutamento e activação de células T, crescimento tumoral e fenómenos de metástase.²⁷

O AH revela a capacidade de regulação de variadas funções celulares, sugerido pelo facto dos diversos modos com que o polímero se consegue ligar às superfícies dessas mesmas células. O AH aparenta estar implicado em fenómenos de mitose, migração celular, angiogénese, respostas imunitárias, fagocitose, e muitos outros processos.²⁵

O peso molecular é uma variável importante quando se aborda o AH, sendo que as suas propriedades são determinadas pelo seu peso. O AH com alto peso molecular apresenta boa viscoelasticidade, capacidade hidratante e mucoadesividade, qualidades desejáveis

quando se pretende intervir na cicatrização e nas áreas da oftalmologia, ortopedia e cosmética. Por outro lado, o AH com baixo peso molecular tem a capacidade de inibir o crescimento tumoral e promover a angiogénese.²⁸

O AH de baixo peso molecular demonstra a habilidade de induzir a expressão de mediadores inflamatórios. Contrariamente, o AH de alto peso molecular não parece ter essa capacidade, pois exibe inclusive um efeito protetor, bloqueando a inflamação.²⁹

Pelas suas propriedades e características únicas, o AH tem sido aplicado em diversas áreas da medicina das quais se destacam: na área da dermatologia e cosmética, em preenchimentos faciais, na prevenção da formação de cicatriz nas feridas cirúrgicas com a administração de AH durante a cirurgia, na ortopedia no tratamento da osteoartrite do joelho e na artrite reumatóide, na oftalmologia, na medicina dentária e na engenharia de tecidos pelo seu importante papel durante a organogénese, migração celular e desenvolvimento em geral.^{1, 9, 30, 31, 32}

4.1.2- Estrutura química

A estrutura química do ácido hialurónico é composta por unidades repetidas de dissacarídeos não sulfatados de ácido glucurónico-d e n-acetil-d-glucosamina conectados por ligações alternadas de pontes glicosídias $\beta(1-3)$ e $\beta(1-4)$.³³

O AH difere dos outros glicosaminoglicanos em vários aspetos, o seu elevado peso molecular, que varia entre 10^3 e 10^7 Daltons, o seu extenso comprimento de 2-25 micrómetros, o facto de ser não sulfatado e a sua síntese única que ocorre na membrana plasmática, ao contrário dos restantes glicosaminoglicanos, que ocorre no complexo de Golgi e no retículo endoplasmático. É carregado negativamente e forma uma solução notavelmente viscosa.^{2, 24}

Devido à sua organização molecular, a configuração do ácido hialurónico pode ser alterada, através de processos de esterificação e liofilização, permitindo obter a estrutura em esponjas ou membranas.³⁴ Comparativamente, o ácido hialurónico na forma esterificada é mais resistente à biodegradação enzimática.³⁵

Dado a sua extraordinária massa molecular o AH tem atributos marcantes que destacam o seu papel na matriz extracelular.²

4.1.3- Propriedades biológicas e físico-químicas

As propriedades do AH são as principais responsáveis pela sua influência no funcionamento celular, modificando o seu micro e macroambiente como resultado de complexas interações com células e componentes da matriz extracelular.²⁸

Não esquecendo o seu papel estrutural na matriz extracelular, a sua capacidade de interferência na migração, adesão e diferenciação celular, a intervenção estimulante na formação de dentina terciária e o seu efeito na angiogénese já supracitado, seguem-se algumas das principais propriedades encontradas.^{7, 35, 36}

4.1.3.1- Osteo-condutor

Com o peso molecular adequado e em concentrações óptimas, o AH mostrou capacidade de induzir a diferenciação dos osteoblastos e formação de osso³⁷; num outro estudo, também nas mesmas condições, o polímero apresentou a habilidade de potencializar as propriedades osteogénicas e osteoindutoras de materiais de regeneração óssea devido ao seu efeito estimulante nos osteoblastos.³⁸

4.1.3.2- Biocompatível

O ácido hialurónico não tem especificidade antigénica para tecidos ou espécies e apresenta baixo potencial alergénico ou para desencadear uma resposta imunológica.³⁹

4.1.3.3- Hidrofilico

Uma das principais características do AH é a sua capacidade de reter água; é uma das substâncias mais higroscópicas conhecidas na natureza, ao incorporar a solução aquosa, é capaz de aumentar o seu peso 50 vezes, sendo que 1 grama de AH é capaz de se ligar a 6 litros de água. Ao longo do eixo do polissacarídeo formam-se ligações secundárias com o hidrogénio, o que gera uma torção na cadeia, conferindo alguma rigidez. Propriedades ideais para preenchimento de espaços intercelulares, absorção de choques e lubrificação. Esta última, leva a especular a sua possível utilização para lubrificação de articulações e tecidos.^{2, 3, 7, 31, 40}

4.1.3.4- Viscoelástico

Tal propriedade confere à matriz extracelular um grau de elasticidade que favorece a troca gasosa e de moléculas pequenas, prevenindo contactos directos entre células e atuando como barreira a moléculas grandes e corpos estranhos como bactérias e vírus, aspeto particularmente relevante para o tratamento da doença periodontal.^{3, 25}

4.1.3.5- Anti-edematoso

O efeito anti-edematoso está relacionado com a sua capacidade osmótica. O AH presente na membrana exibe alta resistência contra o fluxo de água, permitindo atuar como barreira, contrariando grandes variações no teor de água, contribuindo para a homeostasia dos tecidos.^{7, 25, 41}

4.1.3.6- Bacteriostático

O AH apresenta a capacidade de inibir o crescimento bacteriano, contudo não mostra propriedades bactericidas.

O seu efeito bacteriostático varia consoante o seu peso molecular e a sua concentração.

Um estudo realizado por Pirnazar *et al*, em 1999 que pretendia avaliar a capacidade bacteriostática do AH em estirpes como *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella oris*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Staphylococcus aureus* e *Propionibacterium acnes*, concluiu que o seu efeito foi notável em todas as estirpes, contudo, mais marcante em *A.actinomycetemcomitans*, *P.Oris*, *S.aureus* e *P.acnes*, sendo que nas três primeiras o AH mais efetivo foi em altas concentrações e com peso molecular médio. Todavia, de um modo geral, concentrações médias de alto peso molecular tiveram um efeito positivo significativo em todas as seis estirpes testadas.³⁴

4.1.3.7- Anti-inflamatório

A ação anti-inflamatória do AH exógeno parece estar relacionada com o seu poder de sequestrar detritos e elementos inflamatórios como prostaglandinas, metaloproteínas e outras moléculas bio-ativas. Estas unem-se tanto de forma mecânica, como de ligação específica à estrutura do ácido hialurónico e são eliminadas ao mesmo tempo que o polissacarídeo, quando este é drenado pela via linfática, os componentes inflamatórios são presumivelmente fagocitados.^{25, 41}

4.2- DOENÇA PERIODONTAL

4.2.1- Definição

O suporte e a manutenção dos dentes são garantidos pelo periodonto, em situações de saúde periodontal, por quatro componentes principais: a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar, que atuam em conjunto formando uma só unidade. "Os constituintes da matriz extracelular de um determinado compartimento do periodonto

podem influenciar a actividade celular de estruturas adjacentes. Assim, alterações patológicas ocorridas em uma dessas estruturas podem gerar ramificações importantes para a manutenção, reparo ou regeneração de outros componentes.”⁴²

A doença periodontal pode ser definida como um “*processo patológico que envolve o periodonto, incluindo a gengiva, o osso alveolar, o cemento e o ligamento periodontal*”⁴³, sendo que, neste grupo, as mais frequentes são a gengivite e a periodontite.⁴⁴

4.2.2- Classificação

Em 1989, no *workshop* mundial de periodontologia clínica, cientistas e clínicos criaram uma classificação para as doenças periodontais, contudo, mais tarde, estudos sugeriram que essa classificação estaria baseada em critérios bastante subjectivos e propuseram uma alteração da mesma. Posto isto, a sua atualização resultou na classificação de 1999 que ainda hoje se encontra em vigor.

Os critérios modificados foram a adição da seção de “Doenças Gengivais”, a alteração de termos que davam ênfase à idade para classificar a periodontite, substituindo por Periodontite Agressiva e Periodontite Crónica, a eliminação da seção de Periodontite Refratária, a clarificação da categoria Periodontite como manifestação de Doenças Sistêmicas, a substituição de Periodontite Ulcerativa Necrosante por Doenças Periodontais Necrosantes e a adição de categorias como Lesões Combinadas Periodontais-Endodônticas, Abscessos Periodontais e Desenvolvimento ou Deformidades e Condições Adquiridas.⁴⁵ Segue-se uma tabela com a classificação reduzida das doenças periodontais.⁴⁶

DOENÇAS GENGIVAIS	<ul style="list-style-type: none"> • Gengivite induzida por placa bacteriana • Lesões gengivais não induzidas por placa bacteriana
PERIODONTITE CRÓNICA	<ul style="list-style-type: none"> • Localizada • Generalizada
PERIODONTITE AGRESSIVA	<ul style="list-style-type: none"> • Localizada • Generalizada
PERIODONTITE COMO MANIFESTAÇÃO DE CONDIÇÕES SISTÉMICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Associada a alterações hematológicas • Associada a alterações genéticas • Associada a alterações sistémicas indefinidas
DOENÇAS PERIODONTAIS NECROSANTES	<ul style="list-style-type: none"> • Gengivite ulcerativa necrosante • Periodontite ulcerativa necrosante
ABCESSOS DO PERIODONTO	<ul style="list-style-type: none"> • Abscesso gengival • Abscesso periodontal • Abscesso pericoronar
PERIODONTITE ASSOCIADA A LESÕES ENDODONTICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões endodonticas-periodontais combinadas
DEFORMIDADES E CONDIÇÕES DE DESENVOLVIMENTO OU ADQUIRIDAS	<ul style="list-style-type: none"> • Fatores locais relacionados ao dente que predisõem a doenças gengivais induzidas por placa ou periodontite • Deformidades e condições mucogengivais ao redor do dente • Deformidades e condições mucogengivais em rebordos edentados • Trauma oclusal

Tabela 1 – Classificação reduzida das doenças periodontais.

4.2.3- Gengivite

As doenças gengivais aparecem em dois grupos distintos: associadas à placa bacteriana e não associadas à placa bacteriana, sendo o primeiro grupo o mais frequente. Esta condição pode ser caracterizada pela presença de sinais clínicos de inflamação na gengiva

e associados aos dentes, que pode ser observada num periodonto sem perda de inserção ou num periodonto com perda de inserção prévia, acometido pela periodontite, mas que recebeu terapia periodontal, e no momento a perda óssea se encontra estável e não progressiva.⁴²

Quanto aos sinais clínicos presentes, podem observar-se alterações na forma, cor, tamanho, consistência e na tendência para o sangramento. Sendo características frequentes o edema, uma cor vermelho vivo, inchaço que induz uma falsa formação de bolsa periodontal e sangramento à sondagem. A localização é um fator importante, sendo que a gengivite pode estar localizada a um determinado local ou generalizada ⁴⁷

Na gengivite associada à placa bacteriana, existe uma interação entre os microorganismos com os tecidos e as células inflamatórias, a resposta a esta relação pode ser exacerbada quando associada a factores sistémicos como a diabetes mellitus, ou alterações hormonais, a medicamentos ou desnutrição.⁴²

4.2.4- Periodontite

A periodontite é definida como *"uma doença inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, causada por microorganismos específicos ou grupos de microorganismos específicos, resultando numa destruição progressiva do ligamento periodontal e osso alveolar, com formação de bolsa, retracção ou ambas"*. Clinicamente o que distingue a gengivite da periodontite é a perda de inserção, geralmente acompanhada com a formação de bolsa periodontal e alterações na densidade e altura do osso alveolar.⁴²

A progressão da doença varia de longos períodos de tempo em que a perda de inserção ocorre a um ritmo lento até curtos períodos em que se observa uma perda exacerbada.⁴⁸

O processo inflamatório característico da periodontite induz, através de heterólise enzimática, a destruição dos componentes da matriz extracelular, levando ao aumento da produção de altos níveis de glicosaminoglicanos que se tornam presentes no fluido gengival, como é o caso do sulfato de condroitina 4, usado para a confirmação de periodontites activas.³

4.2.5- Etiopatogenia

4.2.5.1- Etiopatogenia da gengivite

Para o desenvolvimento da gengivite é necessária a presença de placa bacteriana que irá induzir direta ou indiretamente alterações patológicas nos tecidos.

Histopatologicamente a gengivite é dividida três fases: lesão inicial, lesão precoce e lesão estabelecida.

Na lesão inicial observa-se ativação do sistema complemento e do sistema das cininas do hospedeiro, vias do ácido araquidônico e quimiotaxia de neutrófilos devido aos constituintes bacterianos e ao efeito vasodilatador causado pelos seus produtos. Consequentemente observam-se alterações nas células epiteliais, alterações vasculares e degradação de colagênio.

Já na lesão precoce presencia-se um infiltrado crescente de linfócitos T e uma degradação de colagênio ainda mais intensa que a anterior.

Na presença de uma lesão estabelecida, o infiltrado passa a ser de linfócitos B e células plasmáticas advindas da sua diferenciação.

Em estágios mais avançados da gengivite, os antigênios bacterianos têm a capacidade de penetrar nos tecidos periodontais, guiando à ativação de células imunitárias, responsáveis por induzir alterações patológicas, características de uma inflamação crônica.

Na maior parte dos casos, esta condição é reversível, sendo que uma meticulosa eliminação da placa bacteriana será suficiente para resolver a gengivite crônica sem destruição residual.⁴⁸

4.2.5.2- Etiopatogenia da periodontite

A patogênese da periodontite é muito variável e pode diferir entre pacientes ou mesmo no próprio paciente entre locais e período.

Do ponto de vista histológico, observa-se uma predominância de células plasmáticas, perda de elementos do tecido conjuntivo e reabsorção óssea.

O início e a progressão da periodontite são dependentes da presença de microorganismos capazes de causar a doença, esta capacidade depende de três características principais: habilidade de colonizar, de escapar aos sistemas de defesa do hospedeiro e de produzir substâncias que iniciem a destruição tecidual. Estas habilidades são expressas por particularidades que as bactérias possuem e que as auxilia no processo, como fimbrias, adesinas que permitem a associação aos tecidos e presença de um polissacarídeo que providencia resistência.

Em estados de saúde periodontal existe uma barreira natural de defesa, contudo, algumas espécies bacterianas têm a capacidade de quebrar essa barreira com mecanismos

específicos. No caso de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Campylobacter rectus* existe uma evidência de produção de leucotoxinas que directamente dizem os neutrófilos. Já *Porphyromonas gingivalis* produz enzimas proteolíticas que degradam directamente anticorpos e proteínas do complemento ou previnem a sua acumulação na superfície bacteriana. *A. Actinomycetemcomitans* possui ainda a capacidade de suprimir a resposta imunitária, assim como, juntamente com *P. gingivalis* invadir e penetrar os tecidos do hospedeiro, *A. Actinomycetemcomitans* consegue atravessar as células epiteliais até ao tecido conjuntivo subjacente, o que explica a dificuldade em erradicar esta bactéria mesmo após o desbridamento mecânico.

Os efeitos bacterianos na destruição periodontal podem ser de forma directa ou indirecta. A forma directa é mais significativa nos estados iniciais da periodontite; *P. gingivalis* por exemplo, apresenta a capacidade de produzir enzimas que directamente irão degradar os tecidos circundantes das camadas superficiais do periodonto.

Já a forma indirecta, por sua vez, é um processo mais complexo. Assim que os mecanismos de protecção são ultrapassados pelas bactérias, e os tecidos e células adjacentes são expostos, é iniciado um processo destrutivo mediado pelo hospedeiro.

Os leucócitos polimorfonucleares no processo de fagocitose, aquando a desgranulação, derramam enzimas no espaço extracelular, tais enzimas são responsáveis por degradar colagénio e constituintes da membrana.

Em estados avançados de periodontite, os monócitos, fibroblastos e leucócitos por estímulo de componentes bacterianos como lipopolissacarídeos, ativam a produção de citocinas e mediadores inflamatórios que, por sua vez, promovem a libertação metaloproteinases da matriz, responsáveis pela destruição dos componentes da matriz extracelular e do osso alveolar.⁴⁸

4.2.6- Fatores de risco

É aceite que a etiologia da doença periodontal é a presença de bactérias específicas com tal virulência capaz de desencadear uma resposta infecciosa, contudo, a severidade e a susceptibilidade individual para a doença são variáveis.

Existem alguns fatores não modificáveis responsáveis por alterar a resposta individual à doença, dos quais se destacam a genética, o género masculino e a presença de algumas

condições sistêmicas, como patologias associadas a deficiências nas funções dos neutrófilos e osteoporose, responsável por alterar a densidade do osso alveolar.⁴⁹

A diabetes *mellitus* surge aqui como um fator modificável, uma vez que, apesar de não ser passível de ser curada, pode ser controlada. Existem evidências que demonstram que pacientes com um índice glicêmico controlado têm menos probabilidade de desenvolver a doença periodontal ou quando desenvolvida, respondem melhor à terapêutica periodontal do que os pacientes com um índice glicêmico descontrolado. Tanto a diabetes tipo I, como a tipo II ou mesmo a gestacional aparecem igualmente associadas a um aumento da prevalência, severidade, extensão, progressão e possível início da periodontite. Para tal, contribuem fatores associados à doença, como deficiências nas funções dos neutrófilos, alterações microvasculares, alterações no metabolismo do colagénio que refletem um aumento da degradação de colagénio e uma diminuição na sua síntese, assim como redução na formação da matriz óssea. O consumo de substâncias psicoactivas como o álcool e o tabaco são também importantes fatores de risco. O consumo de álcool, apesar de ser dependente da dose, está associado a um aumento da severidade da perda de inserção clínica. Já o tabaco, a fonte de mais de 4000 toxinas, é um dos principais fatores de risco. Em fumadores observam-se alterações diretas na microflora bacteriana, o calibre vascular é alterado, o que reflete uma diminuição do sangramento gengival. Tal diminuição, sugere uma perturbação adjacente da resposta imunitária, possivelmente responsável pela perda de inserção clínica e da reabsorção óssea. O tratamento periodontal tende a ser melhor sucedido em não fumadores.^{48,49,50}

Fatores psicológicos como o stress parecem também estar envolvidos no aumento da susceptibilidade para a perda de inserção clínica e reabsorção óssea alveolar. O aumento da produção de IL-6 em resposta ao stress psicológico parece estar envolvido neste processo. O stress pode também modificar comportamentos que irão comprometer a saúde periodontal, como uma higiene oral deficiente e mudanças nos hábitos alimentares.^{49,50}

É importante a eliminação ou modificação dos fatores de risco passíveis de alterações para a terapia periodontal, ou no caso dos factores não modificáveis, a identificação de pessoas de risco de modo a direccionar convenientemente a intervenção.⁵⁰

4.3- ÁCIDO HIALURÓNICO E DOENÇA PERIODONTAL

4.3.1- Ácido hialurónico no periodonto

O ácido hialurónico foi identificado em todas as estruturas periodontais, sendo particularmente predominante nos tecidos não mineralizados, como a gengiva e o ligamento periodontal e presente, em menos quantidade, nos tecidos mineralizados, como o cemento e o osso alveolar. É também encontrado no fluido crevicular gengival, devido ao polímero compreender 40% do total dos glicosaminoglicanos presentes na gengiva, o que resulta num contínuo *turnover* e renovação do ácido hialurónico nos tecidos gengivais levando à sua constante presença no fluido crevicular gengival.^{51, 52, 53}

O ácido hialurónico de alto peso molecular presente nos tecidos periodontais é sintetizado pela HAS 1 e HAS 2 presentes nos fibroblastos e queratinócitos da gengiva e do ligamento periodontal, nos cementoblastos do cemento e nos osteoblastos do osso alveolar.¹⁴

Os proteoglicanos presentes na matriz extracelular formam numa rede altamente estruturada e organizada em perfeito equilíbrio, o que confere a típica consistência firme e as propriedades normais da gengiva. Neste sentido, o ácido hialurónico tem um papel estrutural importante. Em pacientes com doença periodontal, foi constatado, que existia uma perda do equilíbrio estrutural da matriz e, em particular, que existia uma perda de ácido hialurónico de alto peso molecular devido ao processo enzimático e às hialuronidases advindas das bactérias características da doença periodontal.^{1, 35, 40, 54} É também evidente uma degradação do ácido hialurónico na presença de doença periodontal por espécies reactivas de oxigénio, nomeadamente o superóxido e o hidroxilo, libertados por componentes inflamatórios.⁸

4.3.2- Papel do ácido hialurónico na cicatrização periodontal

Além de todas as propriedades do ácido hialurónico já citadas anteriormente, este é um componente chave em diversas fases associadas ao processo de cicatrização em ambos os tecidos mineralizados e não mineralizados, tendo um papel relevante na inflamação, na fase de granulação, na formação de novo epitélio e remodelação tecidular.⁸

No estágio inicial da fase inflamatória, os tecidos são ricos em ácido hialurónico, proveniente das células encarregues da sua síntese, que estão presentes nos locais afectados do periodonto ou derivado do fornecimento sanguíneo aos locais inflamados.⁵⁵

A sua intervenção nesta fase passa por fornecer um suporte estrutural, devido à sua

interacção com o coágulo de fibrina, que modula a infiltração de células inflamatórias e da matriz extracelular no local da inflamação.⁸ Além disso, o ácido hialurónico promove a resposta inflamatória, por induzir os fibroblastos, queratinócitos e os cementoblastos a produzir citocinas pro-inflamatórias⁵⁶; este estímulo na resposta inflamatória promove a síntese de mais ácido hialurónico pelas células endoteliais.⁵⁷ Outro papel importante e a destacar é a capacidade do AH inibir a colonização e a proliferação de bactérias anaeróbicas presentes no sulco gengival e nos tecidos periodontais adjacentes, de um modo direto, atuando ele próprio como bacteriostático³⁴, ou de um modo indireto devido ao seu envolvimento na migração e aderência de macrófagos e polimorfonuclear leucócitos ao local da inflamação, promovendo a fagocitose e extirpação dos agentes bacterianos.^{8, 58}

Por outro lado, um pouco contraditório, o AH regula a resposta inflamatória, atuando como um antioxidante, por eliminação das espécies reativas do oxigénio derivadas das células inflamatórias^{59, 60} o que ajuda na estabilização do tecido de granulação, pois apesar das espécies reactivas de oxigénio ajudarem na eliminação dos periodontopatógenos, a sua superprodução têm outros efeitos adversos como destruir outros componentes da matriz extracelular, causar danos em constituintes celulares como no ADN, lípidos e proteínas e alterar o metabolismo das células periodontais responsáveis pela síntese da matriz extracelular.⁸ O AH parece também moderar a resposta inflamatória e estabilizar o tecido de granulação por prevenir que enzimas provenientes das células inflamatórias degradem proteínas da matriz extracelular.⁶¹

Já na fase de granulação e de reepitelização, o AH atua na promoção da migração das células da matriz extracelular para o tecido de granulação, na proliferação celular e na organização do tecido de granulação.⁸

Mais tarde, na fase de granulação, a síntese de ácido hialurónico cessa e as hialuronidases degradam o AH em AH de baixo peso molecular⁶², responsável pela formação de novos vasos sanguíneos (angiogénese) nos locais lesados.²⁸

4.3.3- Ácido hialurónico associado ao tratamento da doença periodontal

A base do tratamento da doença periodontal e a primeira abordagem recomendada é a terapêutica não cirúrgica que, convencionalmente, consiste no desbridamento mecânico supra e infra-gengival e na instrução e motivação do paciente para a higiene oral.

Contudo, a raspagem e o alisamento radicular (RAR) por si só, nem sempre se mostra eficiente na eliminação da inflamação gengival e na erradicação de todos os agentes patogênicos. A localização dos organismos patogênicos no tecido conjuntivo sub-epitelial, assim como o risco de aumentar a profundidade da bolsa e os fatores anatômicos, são limitações que comprometem a efetividade do desbridamento mecânico. Deste modo, torna-se necessário e conveniente a associação de agentes antimicrobianos a este método.^{7, 63}

O uso de agentes antimicrobianos locais e sistêmicos associados à RAR tem exibido melhorias adicionais. A utilização de antibióticos sistêmicos está mais indicada para as formas agressivas da periodontite e a sua aplicação deve ser limitada, uma vez que têm repercussões a nível sistêmico, como interações medicamentosas e o possível desenvolvimento de resistências. Por outro lado, a aplicação tópica mostra a vantagem de concentrar o fármaco no local onde é necessário, não expondo o resto do organismo.⁶⁴ Um estudo conduzido por Bonito Arthur J *et al.* em 2005, indicou que dos agentes antimicrobianos aplicados topicamente os que exibiram melhores resultados foram a tetraciclina, a minociclina, o metronidazol e a cloro-hexidina.⁶⁵ É neste contexto que surge o ácido hialurônico como um recente agente quimioterápico utilizado topicamente como coadjuvante para o tratamento da doença periodontal.⁶³

É evidente o papel multifuncional que o AH tem no processo de cicatrização, resultado da sua biocompatibilidade e das suas propriedades químicas e biológicas. De destacar a sua adesividade, ideal para manter a preparação de AH no sulco gengival³⁵ e as suas características reológicas, responsáveis pela sua consistência que atua como uma barreira para evitar a proliferação bacteriana para os tecidos periodontais.³¹ É portanto esperável que a sua aplicação tópica nos locais periodontalmente lesados produza efeitos benéficos em modular e acelerar a resposta do hospedeiro.⁶³

Um estudo conduzido por Mesa *et al.* em 2002, concluiu que a aplicação tópica de um gel de AH foi efetivo em controlar e reduzir a inflamação, o índice de sangramento gengival e a profundidade das bolsas gengivais, assim como uma redução significativa na proliferação de linfócitos e fibroblastos.⁶⁶

Vários estudos concluíram que um gel que contenha AH representa um útil coadjuvante na terapia da gengivite, no caso, a destartarização, com resultados mais rápidos e

eficientes na regeneração periodontal, no controlo da inflamação e do sangramento gengival.^{1, 3, 7, 35} Pode também observar-se uma redução significativa na atividade das peroxidases e das lisozimas associadas ao processo inflamatório.⁴¹

Em 2009, Ballini *et al.* num estudo que pretendia avaliar o potencial de uma preparação de AH esterificado como coadjuvante no processo de regeneração óssea, concluiu que um enxerto ósseo autólogo combinado com uma preparação esterificada de ácido hialurónico de baixo peso molecular possui a capacidade de acelerar a formação de novo osso em defeitos infra ósseos.³¹ Já em 2010 Cantore *et al.* concluíram que a preparação esterificada de ácido hialurónico gera um microambiente ideal para a regeneração tecidual, assim como promove de uma forma mais rápida o processo de reparação e cicatrização.⁶⁷

O processo de regeneração tecidual guiada quando associado a um gel biodegradável de AH, mostra efeitos benéficos superiores do que quando a abordagem é feita sem esta associação. Os benefícios são notórios em termos de ganho no nível de inserção clínica, na redução da profundidade das bolsas periodontais e no preenchimento do defeito a nível radiográfico. Foi ainda comprovada a segurança na utilização da membrana reabsorvível em conjunto com o AH, sem evidências de respostas alérgicas, infeções ou qualquer outra complicação.⁶⁸

Quando o AH é utilizado como coadjuvante da raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite crónica, estudos indicam uma redução na profundidade de sondagem, assim como uma redução no sangramento à sondagem. É ainda de salientar uma prevenção da recolonização bacteriana.^{35, 63, 69, 70}

Quando aplicado topicamente, a habilidade do AH em penetrar nas camadas da derme é um pouco controversa. Contudo, segundo Brown *et al.* (1999) quando o AH entra em contacto com a pele, este é absorvido e passa rapidamente desde a epiderme até à camada mais profunda da derme.⁷¹ Não foram encontrados estudos em relação à capacidade de penetração do AH no sulco gengival ou na mucosa gengival.

5- CONCLUSÃO

Com a presente revisão bibliográfica e tendo em conta os objectivos formulados inicialmente aos quais se pretendeu dar resposta, conclui-se que:

1- O ácido hialurónico tem um papel multifuncional no processo de cicatrização periodontal que é evidente na fase da inflamação, na fase de granulação, na formação de novo epitélio e na remodelação tecidual. Quando associado ao tratamento mecânico da gengivite, parece ter um efeito positivo no controle da inflamação e diminuição do sangramento gengival. Esta remissão sintomática não é apenas confinada à gengiva marginal, sendo também observada quando associada à raspagem e alisamento radicular de bolsas periodontais mais profundas, resultando numa diminuição da profundidade de sondagem e na prevenção da colonização bacteriana.

Quando associado a procedimentos cirúrgicos de regeneração óssea, o AH revela ter efeitos benéficos e acelerar o processo de reparação e cicatrização.

2- O AH é um polímero naturalmente presente no organismo humano com propriedades únicas que têm sido, há vários anos e com sucesso, aproveitadas em múltiplos campos da medicina. As suas particularidades anti-inflamatórias, anti-edematosas e bacteriostáticas sugerem que a sua aplicação associada ao tratamento da doença periodontal possa ser benéfico.

3- A doença periodontal é caracterizada por ser uma condição inflamatória e o seu tratamento assenta na eliminação do agente causal. Numa tentativa de potencializar a terapêutica mecânica da doença periodontal, esta muitas vezes é associada a agentes antimicrobianos químicos.

4- As evidências preliminares sugerem que o ácido hialurónico possa ser um aliado quando utilizado associado ao tratamento da doença periodontal. Contudo, são necessários mais estudos a longo termo, com critérios mais específicos, a cerca do modo de atuação, da efectividade de penetração do produto na mucosa gengival, do modo e do tempo de aplicação e da concentração ideal, para que se possa afirmar com clareza que o ácido hialurónico produz um efeito benéfico.

6- BIBLIOGRAFIA

- 1- Giurgiu MC, Paunica S, Georgeta M, Dumitriu HT, Dumitriu AS. Biotechnological value of the hyaluronic acid in periodontal treatment. Romania biotechnological letters. 2013;18(4):8551-8558
- 2- Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. J of Intern Med. 1997 Jul;242(1):27-33.
- 3- Aguado FLM, Martín JG, León AC, Leyva CL, Ravassa FJO. Efecto de un gel de ácido hialurónico en la enfermedad periodontal. Estudio clínico e histopatológico. Periodoncia. 2001;11(2):107-116.
- 4- Embery G, Oliver WM, Stanbury JB, Purvis JA. The electrophoretic detection of acidic glycosaminoglycans in human gingival sulcus fluid. Arch Oral Biol. 1982;27(2):177-9.
- 5- Embery G, Waddington RJ, Hall RC, Last KS. Connective tissue elements as diagnostic aids in periodontology. Periodontol 2000. 2000 Oct;24:193-214.
- 6- Pogrel MA, Lowe MA, Stern R. Hyaluronan (hyaluronic acid) in human saliva. Arch Oral Biol. 1996 Jul;41(7):667-71.
- 7- Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. J Indian Soc Periodontol. 2012 Apr;16(2):184-92.
- 8- Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. Dent Update. 2002 Apr;29(3):144-8.
- 9- Vedamurthy M. Soft tissue augmentation--use of hyaluronic acid as dermal filler. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2004 Nov-Dec;70(6):383-7.
- 10- Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. J Biol. Chem. 1934;107:629-634.
- 11- Balazs EA, Laurent TC, Jeanloz RW. Nomenclature of hyaluronic acid. Biochemical Journal. 1986;903.
- 12- Maclennan AP. The production of capsules, hyaluronic acid and hyaluronidase by 25 strains of group C streptococci. J Gen Microbiol. 1956 Dec;15(3):485-91.
- 13- Prehm P. Release of hyaluronate from eukaryotic cells. Biochem J. 1990 Apr 1;267(1):185-9.

- 14- Ijuin C, Ohno S, Tanimoto K, Honda K, Tanne K. Regulation of hyaluronan synthase gene expression in human periodontal ligament cells by tumour necrosis factor- α , interleukin-1 β and interferon- γ . Arch Oral Biol. 2001 Aug;46(8):767-72.
- 15- Lee JY, Spicer AP. Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule. Curr Opin Cell Biol. 2000 Oct;12(5):581-6.
- 16- Itano N, Sawai T, Yoshida M, Lenas P, Yamada Y, Imagawa M, et al. Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzymatic properties. J Biol Chem. 1999 Aug 27;274(35):25085-92.
- 17- Bertolami CN, Berg S, Messadi DV. Binding and internalization of hyaluronate by human cutaneous fibroblasts. Matrix. 1992 Feb;12(1):11-21.
- 18- Ponnuraj K, Jedrzejak MJ. Mechanism of hyaluronan binding and degradation: structure of *Streptococcus pneumoniae* hyaluronate lyase in complex with hyaluronic acid disaccharide at 1.7 Å resolution. J Mol Biol. 2000 Jun 16;299(4):885-95.
- 19- El Hajjaji H, Cole AA, Manicourt DH. Chondrocytes, synoviocytes and dermal fibroblasts all express PH-20, a hyaluronidase active at neutral pH. Arthritis Res Ther 2005;7(4):R756-68.
- 20- Lin G, Stern R. Plasma hyaluronidase (Hyal-1) promotes tumor cell cycling. Cancer Lett. 2001 Feb 10;163(1):95-101.
- 21- Girish KS, Kemparaju K. Inhibition of *Naja naja* venom hyaluronidase: Role in the management of poisonous bite. Life Sci. 2006 Feb 23;78(13):1433-40.
- 22- Lokeshwar VB, Schroeder GL, Carey RI, Soloway MS, Iida N. Regulation of hyaluronidase activity by alternative mRNA splicing. J Biol Chem. 2002 Sep 13;277(37):33654-63.
- 23- Kim E, Baba D, Kimura M, Yamashita M, Kashiwabara S, Baba T. Identification of a hyaluronidase, Hyal5, involved in penetration of mouse sperm through cumulus mass. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Dec 13;102(50):18028-33.
- 24- Toole BP. Hyaluronan is not just a goo! J Clin Invest. 2000 Aug;106(3):335-6.
- 25- Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. Functions of hyaluronan. Ann Rheum Dis. 1995 May; 54(5): 429–432.

- 26- Zaman A, Cui Z, Foley JP, Zhao H, Grimm PC, Delisser HM, et al. Expression and Role of the Hyaluronan Receptor RHAMM in Inflammation after Bleomycin Injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005 Nov;33(5):447-54.
- 27- Lesley J, Hyman R, Kincade PW. CD44 and its interaction with extracellular matrix. *Adv Immunol*. 1993;54:271-335.
- 28- Sheng JZ, Ling PX, Zhu XQ, Guo XP, Zhang TM, He YL, et al. Use of induction promoters to regulate hyaluronan synthase and UDP-glucose-6-dehydrogenase of *Streptococcus zooepidemicus* expression in *Lactococcus lactis*: a case study of the regulation mechanism of hyaluronic acid polymer. *J Appl Microbiol*. 2009 Jul;107(1):136-44.
- 29- Powell JD, Horton MR. Throat matrix: low-molecular-weight hyaluronan (HA) as a danger signal. *Immunol Res*. 2005;31(3):207-18.
- 30- Longaker MT, Harrison MR, Crombleholme TM, Langer JC, Decker M, Verrier ED, et al. Studies in fetal wound healing: I. A factor in fetal serum that stimulates deposition of hyaluronic acid. *J Pediatr Surg*. 1989 Aug;24(8):789-92.
- 31- Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. *Int J Med Sci*. 2009;6(2):65-71.
- 32- Srisuwan T, Tilkorn DJ, Wilson JL, Morrison WA, Messer HM, Thompson EW. Molecular aspects of tissue engineering in the dental field. *Periodontol 2000*. 2006;41:88-108
- 33- Weissma B, Meyer K. The Structure of Hyalobiuronic Acid and of Hyaluronic Acid from Umbilical Cord^{1,2}. *J of the American Chemical Society* 1953 Nov;76(7):1753-1757
- 34- Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A, Bernard GW. Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *J Periodontol*. 1999 Apr;70(4):370-4.
- 35- Pilloni A, Annibali S, Dominici F, Di Paolo C, Papa M, Cassini MA, et al. 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.
- 36- Pilloni A, Bernard GW. The effect of hyaluronan on mouse intramembranous osteogenesis in vitro. *Cell Tissue Res*. 1998 Nov;294(2):323-33.
- 37- Huang L, Cheng YY, Koo PL, Lee KM, Qin L, Cheng JC, et al. The effect of hyaluronan on osteoblast proliferation and differentiation in rat calvarial-derived cell cultures. *J Biomed Mater Res A*. 2003 Sep 15;66(4):880-4.

- 38- Sasaki T, Kawamata-Kido H. Providing an environment for reparative dentine induction in amputated rat molar pulp by high molecular-weight hyaluronic acid. *Arch Oral Biol.* 1995 Mar;40(3):209-19.
- 39- Benedetti L, Cortivo R, Berti T, Berti A, Pea F, Mazzo M, et al. Biocompatibility and biodegradation of different hyaluronan derivatives (Hyaff) implanted in rats. *Biomaterials.* 1993 Dec;14(15):1154-60.
- 40- Kumar R, Srinivas M, Pai J, Suragimath G, Prasad K, Polepalle T. Efficacy of hyaluronic acid (hyaluronan) in root coverage procedures as an adjunct to coronally advanced flap in Millers Class I recession: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2014 Nov-Dec;18(6):746-50.
- 41- Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Göcke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol.* 2003 Feb;30(2):159-64.
- 42- Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza Periodontia Clínica.* 10ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007:68-105
- 43- Medical Subject Headings, "periodontal disease". MESH, 1965
- 44- American Academy of Periodontology, "periodontal disease". AAP, 2012
- 45- Armitage GC. Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999 Dec;4(1):1-6.
- 46- Wiebe CB¹, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update. *J Can Dent Assoc.* 2000 Dec;66(11):594-7.
- 47- Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* 4ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2003:198-200
- 48- The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999 Apr;70(4):457-70.
- 49- Dyke TEV, Dave S. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2005 Jan; 7(1): 3-7.
- 50- Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2013 Jun;62(1):59-94.
- 51- 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.

- 52- Embery G, Oliver WM, Stanbury JB. The metabolism of proteoglycans and glycosaminoglycans in inflamed human gingiva. *J Periodontal Res.* 1979 Nov;14(6):512-9.
- 53- Purvis JA, Embery G, Oliver WM. Molecular size distribution of proteoglycans in human inflamed gingival tissue *Arch Oral Biol.* 1984;29(7):513-9.
- 54- D'Allaird FJ, Ciancio SG, Hausmann E. Hyaluronidase activity of the gingival environment. *J Periodontol.* 1969 Jan;40(1):17-9.
- 55- Oksala O, Salo T, Tammi R, Häkkinen L, Jalkanen M, Inki P, et al. Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing. *J Histochem Cytochem.* 1995 Feb;43(2):125-35.
- 56- Kobayashi H, Terao T. Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by human uterine fibroblasts. *Am J Physiol.* 1997 Oct;273(4 Pt 1):C1151-9.
- 57- Mohamadzadeh M, DeGrendele H, Arizpe H, Estess P, Siegelman M. Proinflammatory stimuli regulate endothelial hyaluronan expression and cd44/ah-dependent primary adhesion. *J Clin Invest.* 1998 Jan 1;101(1):97-108.
- 58- Håkansson L, Hällgren R, Venge P. Regulation of granulocyte function by hyaluronic acid. In vitro and in vivo effects on phagocytosis, locomotion, and metabolism. *J Clin Invest.* 1980 Aug;66(2):298-305.
- 59- Cortivo R, Brun P, Cardarelli L, O'Regan M, Radice M, Abatangelo G. Antioxidant effects of hyaluronan and its alpha-methyl prednisolone derivative in chondrocyte and cartilage cultures. *Semin Arthritis Rheum.* 1996 Aug;26(1):492-501.
- 60- Fukuda K¹, Takayama M, Ueno M, Oh M, Asada S, Kumano F, et al. Hyaluronic acid inhibits interleukin-1-induced superoxide anion in bovine chondrocytes. *Inflamm Res.* 1997 Mar;46(3):114-7.
- 61- Wisniewski HG, Vilcek J. TSG-6: an IL-1/TNF-inducible protein with anti-inflammatory activity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997 Jun;8(2):143-56.
- 62- Ruggiero SL, Bertolami CN, Bronson RE, Damiani PJ. Hyaluronidase activity of rabbit skin wound granulation tissue fibroblasts. *J Dent Res.* 1987 Jul;66(7):1283-7.
- 63- 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 trial. *J Clin Diagn Res.* 2014 Dec;8(12):ZC11-4.

- 64- Xu Y, Höfling K, Fimmers R, Frentzen M, Jervøe-Storm PM. Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2004 Aug;75(8):1114-8.
- 65- Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planning in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol.* 2005 Aug;76(8):1227-36.
- 66- Mesa FL¹, Aneiros J, Cabrera A, Bravo M, Caballero T, Revelles F, et al. Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histol Histopathol.* 2002;17(3):747-53.
- 67- Cantore S, Ballini A, Nardi GM, Tetè S, Mastrangelo F, Perillo L, et al. Use of hyaluronic acid in periodontal disease. *Journal of orthopedics.* 2010;2(1-3):1-8.
- 68- Sehdev B, Bhongade ML, Ganji KK. Evaluation of effectiveness of hyaluronic acid in combination with bioresorbable membrane (poly lactic acid-poly glycolic acid) for the treatment of intrabony defects in humans: A clinical and radiographic study. *J Indian Soc Periodontol.* 2016 Jan-Feb;20(1):50-6.
- 69- 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.
- 70- Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, Johannsen G. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009 Sep;80(9):1493-7.
- 71- Brown TJ, Alcorn D, Fraser JR. Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin. *J Invest Dermatol.* 1999 Nov;113(5):740-6.

CAPITULO II – RELATÓRIO DO ESTÁGIO

1- RELATÓRIO DAS ATIVIDADES PRÁTICAS DAS DISCIPLINAS DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO

1.1- Estágio em Clínica Geral Dentária

O Estágio em Clínica Geral Dentária decorreu na Unidade Clínica Nova Saúde – Gandra. Regido pela Prof. Doutora Filomena Salazar e supervisionado pelos Profs. Mestre João Baptista e Mestre Luís Santos. Teve a duração de 280 horas e foi concretizado num período de 5 horas semanais, compreendidas entre as 19h e as 00h de cada Quarta-Feira. Teve início no dia 16 de Setembro de 2015 e terminou no dia 15 de Junho de 2016. A clínica possuía 11 equipamentos a funcionar simultaneamente e todos os materiais necessários a uma adequada intervenção dentária.

Este estágio permitiu um contacto íntimo com aquela que será a nossa realidade profissional futuramente, com uma média de 2 a 3 pacientes por estágio e com uma grande variedade de atos clínicos, desde destartarizações, exodontias, restaurações a endodontias.

Os atos clínicos efetuados durante este período encontram-se discriminados na tabela 2.

Atos Clínicos	Operador	Assistente	Total
Triagem	1	1	2
Tratamento de Alveolite	1	0	1
Drenagem de abscesso	1	0	1
Dentisteria	9	8	17
Sessões de Endodontia	16	8	24
Exodontia	2	0	2
Destartarização	4	2	6
Branqueamento interno	1	1	2
Total	35	20	55

Tabela 2. Atos clínicos realizados como operador e como assistente, durante o Estágio em Clínica Geral Dentária.

1.2- Estágio Hospitalar

O Estágio Hospitalar decorreu na Unidade Hospital Padre Américo em Penafiel. Regido pelo Prof. Doutor Fernando Figueira e supervisionado pelo Mestre Rui Bezerra e pela Prof. Doutora Maria do Pranto. O estágio compreendeu um total de 196 horas, executadas num período de duas horas e meia semanais compreendidas entre as 9h e o 12h30 a cada Quinta-Feira. A atividade hospitalar teve início no dia 17 de Setembro de 2015 e terminou no dia 15 de Junho de 2016.

O deslocamento para o hospital era realizado através de viatura própria e as despesas associadas a estas deslocações eram, semanalmente, divididas entre as 4 pessoas envolvidas no presente estágio.

O hospital tinha 3 equipamentos a funcionar simultaneamente e possuía todas as condições e materiais necessários para a realização da medicina dentária geral, exceptuando a reabilitação oral. Neste estágio, mais uma vez, a variedade de atos clínicos era evidente e realizamos um pouco de tudo desde dentisterias, destartarizações, exodontias a endodontias.

Este estágio fez-nos contactar com uma realidade um pouco dura, permitindo-nos lidar com situações mais extremas de classes sociais mais baixas e pacientes com patologias sistémicas associadas.

A agilidade combinada com a eficácia eram atributos necessários, uma vez que a carta de pacientes era numerosa, o que levava a uma média de 6 pacientes por estágio.

Os atos clínicos efetuados durante este período encontram-se discriminados na tabela 3 que se segue.

Atos Clínicos	Operador
Dentisteria	49
Sessões de Endodontia	25
Exodontia	67
Destartarização	9
Total	150

Tabela 3. Número de atos clínicos realizados como operador durante o Estágio Hospitalar.

1.3- Estágio em Saúde Oral Comunitária

Regido pelo Prof. Doutor Paulo Rompante, o estágio compreendeu um total de 196 horas, executadas num período de duas horas e meia semanais entendidas entre as 9h e o 12h30 a cada Sexta-feira.

O Estágio em Saúde Oral Comunitária propõe a interacção e a promoção da saúde oral na sociedade. No caso, visou escolas básicas e pré escolas no concelho de Paredes.

O início do estágio ocorreu no Instituto Superior de Ciências de Saúde do Norte. Numa primeira fase, o professor orientou-nos e tivemos um período para organizar as atividades que nos propúnhamos a realizar nas escolas. Depois de realizado o plano de atividades e as respetivas apresentações orais, foi executado um cronograma que posteriormente teria de ser apresentado às escolas.

Aleatoriamente foram-nos atribuídas duas escolas: Centro escolar de Vilela (Pré-escola e Básica) e escola básica nº1 de Feira (Baltar). Às quais tivemos que nos deslocar todas as sextas-feiras desde o dia 29 de Janeiro até ao dia 20 de Maio, através de viatura própria. Foram abordados 143 alunos no total, com idades compreendidas entre os 4 e os 11 anos. Numa primeira abordagem nas escolas, iniciamos por atividades de promoção oral e esclarecimento de dúvidas dos alunos.

Posteriormente, realizamos a avaliação oral individual e recolha de dados epidemiológicos, sendo que estes foram tratados semanalmente na ferramenta do *Office* em *Excel*.

A experiência adquirida ao longo destes meses permitiu consolidar conhecimentos relacionados com a promoção da saúde oral, assim como auxiliou no desenvolvimento de outras competências, nomeadamente ao nível da informática através da utilização de programas como o *Microsoft Office*.

Os atos clínicos efetuados durante este período encontram-se discriminados nas tabelas e 4 e 5.

Data	Instituição	Plano de atividades
29 de Janeiro de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Aprovação do cronograma
5 de Fevereiro de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Educação para a saúde oral e implementação da escovagem
12 de Fevereiro de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Educação para a saúde oral e implementação da escovagem
19 de Fevereiro de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Educação para a saúde oral e implementação da escovagem - Levantamento de dados+escovagem
26 de Fevereiro de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Levantamento de dados+escovagem
4 de Março de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Levantamento de dados+escovagem - Educação para a saúde oral
11 de Março de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Educação para a saúde oral - Levantamento de dados+escovagem
18 de Março de 2016	Pré Vilela	- Levantamento de dados
1 de Abril de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Levantamento de dados+escovagem
8 de Abril de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Levantamento de dados+escovagem
15 de Abril de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Educação para a saúde oral - Levantamento de dados+escovagem
22 de Abril de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Levantamento de dados+escovagem
29 de Abril de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Levantamento de dados+escovagem - Educação para a saúde oral
13 de Maio de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Avaliação - Levantamento de dados+escovagem
20 de Maio de	EB Vilela Pré Vilela	- Avaliação

2016	Feira nº1	
27 de Maio de 2016	EB Vilela Pré Vilela Feira nº1	- Avaliação

Tabela 4. Cronograma de atividades do Estágio de Saúde Oral e Comunitária no concelho de Paredes.

Idade	Plano de atividades
Pré-primária (3-5 anos)	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentação de um <i>PowerPoint</i> com imagens e com o tema "Saúde Oral" - Jogo didático visando ensinar os alimentos mais cariogénicos a evitar
1º e 2º ano (6-7 anos)	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentação de um <i>PowerPoint</i> com imagens e alguma informação importante com o tema "Saúde Oral" - Experiência com o revelador de placa apontando os sítios em que a escovagem não foi eficiente
3º e 4º ano (8-10 anos)	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentação de um <i>PowerPoint</i> com imagens e informações importantes com o tema "Saúde Oral" - Jogo didático "Sabias que...?"

Tabela 5. Plano de atividades realizado de acordo com o Programa Nacional de Promoção de Saúde Oral (PNPSO) no Estágio de Saúde Oral e Comunitária.

2- CONSIDERAÇÕES FINAIS

A assimilação dos 3 estágios permitiu um crescimento a nível pessoal e profissional, pela diversidade e multidisciplinariedade de situações vividas. Forneceu as bases fundamentais à prática clínica, tornando-me uma profissional mais eficiente, confiante e apta.