

Teresa Alexandra Nunes da Mota

APLICABILIDADE DO ÁCIDO HIALURÓNICO COMO
COADJUVANTE NO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA
DOENÇA PERIODONTAL

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Teresa Alexandra Nunes da Mota

APLICABILIDADE DO ÁCIDO HIALURÓNICO COMO
COADJUVANTE NO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA
DOENÇA PERIODONTAL

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Teresa Alexandra Nunes da Mota

APLICABILIDADE DO ÁCIDO HIALURÓNICO COMO
COADJUVANTE NO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA
DOENÇA PERIODONTAL

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Medicina Dentária”

Sumário

Introdução: A doença periodontal é uma das doenças inflamatórias crônicas mais prevalentes em todo o Mundo. Devido à sua natureza bacteriológica e multifatorial, tem vindo a ser estudada, desde há muitos anos, pelos problemas orais e sistêmicos que pode induzir. O tratamento periodontal não cirúrgico, designadamente a raspagem e alisamento radicular, é considerado a pedra angular de todo o tratamento periodontal. Apesar da eficácia comprovada, esta abordagem terapêutica apresenta, no entanto, algumas limitações. Por estes motivos, nos últimos anos, têm vindo a ser estudados meios adjuvantes ao tratamento não cirúrgico, com o intuito de melhorar, a curto e a médio prazo, a cicatrização periodontal. Entre a vasta gama de agentes quimioterapêuticos destacam-se a clorhexidina e os antibióticos de aplicação local. O ácido hialurónico apresenta-se como uma alternativa promissora a esses meios, pela sua vasta presença nos tecidos periodontais e pela sua capacidade anti-inflamatória nos processos de degradação tecidular.

Objetivo: O objetivo deste trabalho de revisão bibliográfica foi avaliar o potencial da utilização do ácido hialurónico como coadjuvante ao tratamento não cirúrgico da doença periodontal.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa, entre Outubro de 2013 e Abril de 2014, nas bases de dados *MEDLINE*, *B-on*, *Scopus* e *Google Académico*. Dessa pesquisa resultaram 14 artigos.

Resultados: O ácido hialurónico apresentou benefícios como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico, através da melhoria dos parâmetros de avaliação clínicos e microbiológicos.

Conclusão: Mais estudos são necessários para confirmar e clarificar os resultados encontrados.

Palavras-chave: Doença periodontal, gengivite, periodontite, ácido hialurónico, tratamento, raspagem e alisamento radicular, cicatrização periodontal.

Abstract

Introduction: Periodontal disease is the most prevalent chronic inflammatory diseases worldwide. Due to its bacteriological and multifactorial nature, has been studied for many years, by oral and systemic problems that can induce. The non-surgical periodontal treatment, including scaling and root planning, is considered the cornerstone of the entire periodontal treatment. Despite the proven efficacy, this therapeutic approach is, however, some limitations, so in recent years, have been studied adjuvants means to nonsurgical treatment, with the aim of improving the short and medium term, the healing Periodontal. Among the wide range of chemotherapeutic agents include chlorhexidine and antibiotics for local application. Hyaluronic acid is presented as a promising alternative to such means, because of their wide presence in periodontal tissues and its anti-inflammatory capacity in the process of periodontal tissue breakdown.

Objective: The objective of this work of literature review was to evaluate the potential use of hyaluronic acid as an adjunct to non-surgical treatment of periodontal disease.

Materials and Methods: A survey was conducted between October 2013 and April 2014 in MEDLINE, B-on, Scopus and Google Scholar database. That search resulted in 14 articles with the eligibility criteria.

Results: Hyaluronic acid present benefits as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment by improving the parameters of clinical and microbiological evaluation.

Conclusion: Further studies are needed to confirm and clarify the results.

Keywords: Periodontal disease, gingivitis, periodontitis, hyaluronic acid, treatment, scaling and root planning, periodontal healing.

*A universalidade dos conhecimentos
é necessária para se ser superior em qualquer parte.*

Madame de Stael

Dedicatórias

Dedico este trabalho aos meus pais pelo apoio constante que sempre me dão. Agradeço-lhes tudo o que tenho e tudo o que sou.

Á minha querida irmã, pela força de vontade e empenho que me transmite e por fazer tudo por mim quando preciso.

Ao meu namorado, pelo seu amor incondicional e por estar sempre comigo nos bons e nos maus momentos durante estes últimos 5 anos.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr.^a Patrícia Almeida Santos, por toda a sua ajuda, paciência, conhecimentos transmitidos e por estar sempre disponível quando preciso. O meu sincero MUITO OBRIGADA!

À UFP por me ter feito passar 5 anos maravilhosos na instituição.

A todos os professores com quem tive aulas durante o meu percurso académico universitário, e com eles, aprendi tudo o que sei hoje.

A todos os funcionários da Faculdade de Ciências da Saúde pela sua simpatia e ajuda quando necessária.

Aos meus avós paternos e maternos, por todo o seu amor e conselhos sábios. ADORO-VOS.

À minha melhor amiga e binómia, Ana Rita Moreira, pela sua amizade incondicional desde o primeiro dia de Faculdade e por todos os bons e maus momentos passados juntas, durante as aulas e fora delas.

À Ana Raquel Moreno, a trinómia e amiga mais divertida e querida que alguém pode ter.

Aos meus amigos, Lúcia Silva, Tatiana Alves, Marlene Dias, Ana Filipa Reis e Pedro Castro, por todos os bons momentos passados com eles durante estes últimos 5 anos.

A todos os meus amigos da faculdade e pessoais, não mencionados aqui mas que ocupam um lugar especial no meu coração.

Abreviaturas e siglas

(CH) - Carbono-Hidrogénio

(O₂[·]) - Radicais superóxido

(OH) - Radicais hidroxilo

AH- Ácido hialurónico

ATM- Articulação temporomandibular

CD44- Glicoproteína da superfície celular

CHX- Clorhexidina

DP- Doença periodontal

FCG- Fluido crevicular gengival

HAS1- Sintetase de Ácido hialurónico 1

HAS2- Sintetase de Ácido hialurónico 2

HAS3- Sintetase de Ácido hialurónico 3

HS- Índice de hemorragia à sondagem

IG- Índice gengival

IH- Índice de hemorragia

IHG- Índice de hemorragia gengival

IHP- Índice de hemorragia papilar

IHS- Índice de hemorragia do sulco

IL-1- Interleucina 1

IL-10- Interleucina 10

IL-6- Interleucina 6

IP- Índice de placa

IPP- Índice de placa proximal

LPS- Lipopolissacarídeo

MEC- Matriz extracelular

MMPs- Metaloproteínases da matriz

NIC- Nível de inserção clínico

PGE2- Prostaglandina E2

PMNs- Leucócitos polimorfonucleares

PS- Profundidade de sondagem

RAR- Raspagem e alisamento radicular

RHAMM- Recetor de mediação da motilidade do Ácido hialurónico

SNC- Sistema nervoso central

TGF β - Fator de transformação de crescimento beta

TIMPs- Inibidor tecidual das metaloproteínases

TNF α - Fator de necrose tumoral alfa

β - Beta

ÍNDICE

Índice de imagens.....	xiv
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	3
1- Doença periodontal.....	3
1.1- Definição e classificação.....	3
1.1.1- Definição de gengivite.....	5
1.1.2- Definição de periodontite.....	6
1.2- Etiologia da doença periodontal.....	7
1.3- Patogénese da doença periodontal.....	10
1.4- Tratamento da doença periodontal.....	12
1.4.1- Fases do tratamento.....	13
2- Ácido hialurónico.....	16
2.1- Conceito e história do ácido hialurónico.....	16
2.2- Propriedades do ácido hialurónico.....	18
2.2.1- Químicas.....	19
2.2.2- Biológicas.....	20
2.2.2.1- Propriedade Viscoelástica.....	20
2.2.2.2- Natureza higroscópica.....	20
2.2.2.3- Efeito Bacteriostático.....	21
2.2.2.4- Biocompatível.....	21
2.2.2.5- Anti-inflamatório.....	22
2.2.2.6- Antiedematoso.....	22
2.2.2.7- Antioxidante.....	22
3- Aplicabilidade do ácido hialurónico no âmbito da Periodontia.....	23
3.1- Bases teóricas.....	23
4- Papel do ácido hialurónico na doença periodontal.....	24
5- Eficácia do ácido hialurónico na cicatrização periodontal.....	26
6- Aplicabilidade do ácido hialurónico como coadjuvante no tratamento não cirúrgico da doença periodontal.....	28
III. MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
IV. RESULTADOS.....	32
V. DISCUSSÃO.....	45
VI. CONCLUSÃO.....	50
VII. BIBLIOGRAFIA.....	53
VIII. ANEXOS	

Anexo 1.- Classificação da doença periodontal (Armitage, 1999)

Anexo 2.- Aplicabilidade do ácido hialurónico como coadjuvante no tratamento não cirúrgico da gengivite

 Aplicabilidade do ácido hialurónico como coadjuvante no tratamento não cirúrgico da periodontite

Índice de imagens

Fig1.- Patogénese da doença periodontal (Page e Kornman,1997)11

Fig.2- Estrutura química do AH (Price *et al.*, 2005).....19

I. INTRODUÇÃO

Os tecidos que constituem o periodonto apresentam uma conformação ímpar em que tecidos epiteliais não mineralizados e tecidos conjuntivos mineralizados coexistem em perfeita simbiose. Em perfeitas condições, esses tecidos funcionam como uma barreira contra enzimas e produtos bacterianos, nomeadamente contra toxinas. Na presença de uma inflamação crónica, como a doença periodontal, irão surgir alterações na matriz extracelular dos tecidos periodontais circunjacentes, nomeadamente a nível dos glicosaminoglicanos, do colagénio e dos proteoglicanos (Gontiya e Galgati, 2012).

O ácido hialurónico (AH) é um dos principais componentes da matriz do ligamento periodontal, desempenhando funções na adesão, na migração e na proliferação celular. Além disso, tem sido estudado como marcador inflamatório do fluido crevicular gengival (FCG) e como factor de crescimento, de desenvolvimento e de reparação tecidular (Dahiya e Kamal, 2013).

As suas capacidades têm sido aproveitadas no tratamento de doenças inflamatórias crónicas, sendo amplamente usado na osteoartrite do joelho, na artrite reumatóide ou mesmo, na cirurgia às cataratas. Em Medicina Dentária, tem aplicabilidade no tratamento de distúrbios da articulação temporomandibular (ATM) e, mais recentemente, no tratamento da doença periodontal (Bansal *et al.*, 2010; Noble *et al.*, 2011; Dahiya e Kamal, 2013; Aguado, 2001). É ainda, no entanto, um tema muito pouco explorado.

Pretende-se, com a realização desta Dissertação de Mestrado, apresentar o ácido hialurónico como um método quimioterapêutico no tratamento da doença periodontal (DP) expondo, de forma concisa, todo o seu envolvimento, desde constituinte do ligamento periodontal a meio adjuvante na terapia não cirúrgica da DP.

A enorme complexidade, a escassez de dados e alguma controvérsia do tema, aliado a um crescente interesse pessoal pela área da Periodontologia, constituíram um incentivo à realização do presente trabalho.

O objetivo desta revisão bibliográfica é então conhecer melhor o envolvimento do AH nos tecidos periodontais e na doença periodontal propriamente dita e avaliar se existem benefícios clínicos na utilização de AH como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico.

Foi realizada uma pesquisa, entre Outubro de 2013 e Abril de 2014, nas bases de dados *MEDLINE, B-on, Scopus e Google Académico*.

As palavras-chave utilizadas foram: *Sodium hyaluronate, hyaluronic acid, hyaluronan, periodontal healing, definition, classification, pathogenesis, periodontal disease, gingivitis, periodontitis, scaling, root planning, periodontal treatment*. A pesquisa foi restrita a artigos em língua inglesa e não foram empregues quaisquer limites temporais.

A estratégia de busca resultou num total de 14 artigos que cumpriam os critérios de elegibilidade.

Considerando os poucos estudos que abordam o ácido hialurónico como meio adjuvante no tratamento periodontal não cirúrgico, com amostras pequenas e com períodos de *follow-up* reduzidos, ainda não é possível comprovar com certeza o benefício do ácido hialurónico como meio adjuvante à terapêutica periodontal não cirúrgica. São necessários mais estudos, bem desenhados, randomizados controlados, com amostras e períodos de *follow-ups maiores*, para confirmar e clarificar os resultados encontrados.

II. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

1- Doença periodontal

1.1-Definição e Classificação

Em estados de saúde oral, nomeadamente no caso de saúde periodontal, os dentes são sustentados pelo ligamento periodontal, inserido na superfície externa da superfície radicular e no osso, quer maxilar ou mandibular, sendo também suportados pelos tecidos gengivais. A gengiva insere-se ao nível da linha amelo-cementária (LAC), sendo que a margem gengival está normalmente localizada entre 1 e 3 mm coronalmente à LAC. A margem gengival é, por norma, arredondada dando origem a uma pequena invaginação entre o dente e o esmalte, espaço esse denominado de sulco gengival. (Lindhe *et al.*, 2008; Lockart *et al.*, 2012).

Os tecidos periodontais são sujeitos constantemente a dois tipos de factores ambientais. Um sistema mecânico, em que as tensões que a mastigação provoca exigem por parte do ligamento periodontal, do osso alveolar e do cemento uma adaptação contínua, bem como “(...) o ecossistema bacteriano do sulco gengival” (Eley *et al.*, 2010).

A doença periodontal ou, mais correctamente, as doenças periodontais, são um conjunto de doenças inflamatórias orais que afetam os tecidos de suporte dos dentes e que abrangem a gengivite e a periodontite (Heitz-Mayfield *et al.*, 2002; Heitz-Mayfield, 2005).

De acordo com Sallum *et al.* (2004):

“A instalação e a progressão da DP envolvem um conjunto de eventos imunopatológicos e inflamatórios, com a participação dos fatores modificadores locais, sistémicos, ambientais e genéticos”.

A inflamação é a causa mais comum da DP. Se confinada apenas às gengivas, denomina-se de gengivite, por outro lado, ao afectar as gengivas e os tecidos periodontais subjacentes, passa a designar-se por periodontite (Eley *et al.*, 2010).

A inflamação pode ser aguda ou crónica. Caso seja aguda, esta é, por norma, dolorosa, de curta duração e surge abruptamente. A inflamação crónica, ao contrário da anterior, caracteriza-se por ser de longa duração, raramente a dor é um sintoma e surge lentamente. A gengivite aguda está associada a casos de infecções e lesões específicas, já a Periodontite aguda pode surgir como um exacerbamento de uma periodontite crónica ou tendo como causa um traumatismo dentário. A doença periodontal inflamatória crónica inicia-se com uma gengivite crónica que, se não tratada, pode evoluir para uma periodontite crónica (Eley *et al.*, 2010).

Devido à existência de inúmeras doenças e condições periodontais é de extrema importância para o clínico, no que concerne à determinação do diagnóstico, do plano de tratamento e da previsão de prognóstico, saber como estas doenças se relacionam e, essencialmente, que haja uma denominação internacional para um mesmo tipo de doença, de forma a poder subsistir uma linguagem global padronizada (Dias *et al.*, 2006).

Com o intuito de tentar organizar e agrupar as diferentes patologias periodontais, foram até à data realizadas várias classificações. A classificação que vigora actualmente é a classificação de 1999 que resultou do *Workshop* Internacional para a Classificação de Doenças e Condições Periodontais, presidido por Gary Armitage.

Atendendo à necessidade de rever e melhorar alguns aspetos da antiga classificação de 1989, nomeadamente no que dizia respeito à ausência de critérios de diagnóstico e à sobreposição de categorias de doença (Dias *et al.*, 2006), no supracitado *Workshop* de 1999 foram feitas as seguintes alterações (Armitage, 1999):

- Adição de uma secção para Doenças Gengivais;
- Substituição de Periodontite Adulta por Periodontite Crónica;
- Substituição da Periodontite de Início Precoce por Periodontite Agressiva;
- Eliminação da secção de Periodontite Refratária;
- Classificação de Periodontite como manifestação de Doenças Sistémicas;

- Substituição de Periodontite Ulcerativa Necrosante por Doenças Periodontais Necrosantes;
- Adição da categoria de Abscessos Periodontais;
- Adição da categoria de Lesões Combinadas Periodontais-Endodônticas;
- Adição da categoria de Desenvolvimento ou Deformidades e Condições Adquiridas.

As tabelas 1 e 2 (em anexo – **Anexo 1**) descrevem mais pormenorizadamente a classificação de Doenças Periodontais de 1999, ainda em vigor.

1.1.1- Definição de gengivite

A gengivite induzida por placa bacteriana é uma condição inflamatória reversível que afeta apenas os tecidos moles que envolvem os dentes (as gengivas), sendo usualmente provocada pela acumulação de placa bacteriana sobre a superfície dentária resultante de uma inadequada higiene oral. É a patologia periodontal mais frequente e é importante (e alarmante) referir que de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (*cit.in Dentino et al., 2013*), a maioria das pessoas avaliadas mundialmente apresentam gengivite. A gengivite trata-se de uma inflamação superficial da gengiva, caracterizada clinicamente por hemorragia e edema gengival, alterações de cor e presença de exsudato crevicular. Estes sinais clínicos podem ser reversíveis na presença de uma boa higiene oral (Galgut, 2005; Dentino *et al.*, 2013).

Ainda relativamente à gengivite induzida por placa, existem outros factores que, quando associados, a podem potenciar, como por exemplo, a gravidez, a diabetes *mellitus* e a leucemia. Medicamentos como a ciclosporina A (imunossupressor), a fenitoína (antiepiléptico) e a nifedipina (bloqueador dos canais de cálcio) que provocam hipertrofia gengival, bem como casos de má nutrição por défice de vitamina C, são igualmente situações associadas à Gengivite induzida por placa.

No entanto, pode existir gengivite sem ser desencadeada pela presença de placa, podendo a sua origem ser bacteriana, vírica, fúngica ou genética. Pode ainda surgir como uma manifestação de condições sistémicas, nomeadamente em casos de lúpus eritematoso e líquen plano, ou ser desencadeada por lesões traumáticas e outras situações não específicas (Armitage, 1999; Novak, 2002; Dias *et al.*, 2006).

1.1.2- Definição de Periodontite

A Periodontite pode ser definida como uma doença crónica, de carácter inflamatório, que afeta, de forma irreversível, as estruturas de suporte dentárias. Ainda que menos prevalente do que a gengivite, é causada por microorganismos específicos, que juntamente com factores ambientais como o tabaco, o *stress* e outros cofactores, provocam uma destruição gradual do ligamento periodontal, do tecido conjuntivo e do osso alveolar. A formação de bolsas periodontais, a recessão gengival, ou ambas, são situações encontradas na periodontite (Novak, 2002; Galgut, 2005; Darveau, 2010; Dentino *et al.*, 2013; Slots, 2013).

Clinicamente, a perda de inserção é a característica que distingue a periodontite da gengivite. A presença de inflamação gengival com alterações de cor, de consistência, de contorno e a presença de hemorragia à sondagem não impõe que haja obrigatoriamente perda de inserção periodontal. Não obstante, a presença de hemorragia constante pode ser considerada um indicador da presença de inflamação, podendo potenciar a perda de inserção nessa área (Novak, 2002).

A periodontite origina-se sempre a partir de uma gengivite, no entanto a gengivite pode não chegar a provocar periodontite caso sejam implementadas medidas eficazes no sentido da eliminação e do controlo da placa bacteriana (Galgut, 2005).

1.2 – Etiologia da doença periodontal

A saúde periodontal é preservada se existir homeostasia entre os factores ambientais e a própria adaptabilidade dos tecidos periodontais. Caso este facto não se suceda, dá-se origem à doença periodontal (Darveau, 2010).

Os microorganismos presentes na placa bacteriana são o principal fator etiológico da doença periodontal (Dentino *et al.*, 2013).

Para colonizarem a microbiota subgengival, os microorganismos envolvidos precisam de, inicialmente, aglutinar-se aos tecidos periodontais, de seguida multiplicarem-se e competirem com outros microorganismos no seu *habitat* e por fim, defenderem-se dos mecanismos de agressão por parte do hospedeiro (Kinane, 2001).

Na microflora subgengival da gengivite, coexistem bactérias gram-positivas (*Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus sanguis*, *Fusobacterium nucleatum*), presentes nos tecidos periodontais saudáveis, e bactérias gram-negativas (*Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, entre outras) (Lockart *et al.*, 2012).

No que respeita à etiologia da periodontite, as bactérias presentes na placa bacteriana, organizadas sob a forma de um biofilme, são apontadas como o fator etiológico principal (Kinane, 2001; Sallum *et al.*, 2004).

T. forsythia, *P. gingivalis*, e *T. denticola* foram identificadas como as principais bactérias associadas à progressão para a condição de periodontite, sendo designadas por bactérias do “complexo vermelho”, pela vastidão de fatores de virulência que apresentam, desencadeando, por parte do hospedeiro, uma resposta imunológica (Socransky *et al.*, 1998; Darveau, 2010; Dentino *et al.*, 2013).

De acordo com Dentino *et al.* (2013), *P. gingivalis* é uma bactéria gram-negativa e anaeróbia que carece de outras espécies do biofilme para iniciar a sua colonização. Os seus principais fatores de virulência são: a sua capacidade inicial de adesão e

coagregação através de fímbrias, hemaglutininas e outras proteínas da membrana, a sua capacidade de ultrapassar os mecanismos de defesa do hospedeiro através dos lipopolissacarídeos da sua cápsula, imunoglobulinas e proteases e ainda a sua capacidade de provocar lesão tecidual através de peptidases e endotoxinas metabólicas.

Por sua vez, *T. forsythia*, também anaeróbia gram-negativa, necessita de se coagregar a *P.gingivalis* para crescer no biofilme oral. A sua capacidade secretora de enzimas proteolíticas, sialidases e de induzir a apoptose tornam-na uma bactéria com muito potencial de virulência (Dentino *et al.*, 2013).

Por fim, *T.denticola*, igualmente anaeróbia gram-negativa, apresenta a capacidade de aderir a *P.gingivalis* e *T. forsythia* por meio de adesinas. Sendo das últimas bactérias a formar o biofilme oral, detém peptidases e proteinases, que funcionam como fatores de virulência para o hospedeiro (Dentino *et al.*, 2013).

Como tem sido dito até agora a presença de microrganismos é o principal fator etiológico para a doença periodontal. Apesar da existência de bactérias periodontopatogénicas ser essencial, a sua presença não é, no entanto, suficiente para causar periodontite. Fatores do hospedeiro, como fatores genéticos (susceptibilidade) ou ambientais (por exemplo, o tabaco ou o stress) são igualmente importantes para o início, progressão e severidade da patologia (Page *et al.*, 1997; Eley, 2010).

Para Genko e Borgnakke (2013) os fatores de risco individuais são: os fatores genéticos, a diabetes, a obesidade, a osteoporose, o álcool e o tabaco, o género e o stress.

Por sua vez, Slots (2013) divide os fatores de risco em duas categorias: fatores de risco modificáveis e fatores de risco não modificáveis. O tabaco, o nível de higiene oral, a diabetes e a obesidade são considerados fatores modificáveis. Por outro lado, a predisposição genética, o *status* socioeconómico e o stress são fatores não modificáveis.

De acordo com Kazor *et al.* (*cit. in* Genko e Borgnakke 2013), o **tabaco** parece estar associado ao aumento de agentes patogénicos periodontais específicos como *P.*

gingivalis, *T. denticola* e *T. forsythia*. Além disso, existem evidências que, devido ao potencial vasoconstritor da nicotina presente no tabaco, a diminuição das tensões de oxigénio dentro da bolsa periodontal favorecem o crescimento de colónias anaeróbias como é o caso de *P. gingivalis* e *T.denticola* (Sallum, 2004; Kinane, 2001). Stabholz et al. (2010) referem ainda que fumar afeta negativamente os tecidos gengivais, desencadeia respostas imunológicas e inflamatórias por parte do hospedeiro, além de mencionar que influencia na cicatrização periodontal.

No que concerne à **diabetes**, de acordo com Dentino *et al.* (2013), os doentes com diabetes *mellitus* não controlada têm mais facilmente episódios de recorrência de doença periodontal após tratamento periodontal. Já Genko e Borgnakke (2013) referem que as mulheres que tiveram diabetes durante o período de gestação têm um maior risco de virem a desenvolver doença periodontal. É importante referir que a periodontite é actualmente considerada a sexta complicação da diabetes (Löe *cit. in* Stabholz *et al.*, 2010) e para Grossi *et al.* (*cit. in* Stabholz *et al.*, 2010) a diabetes é a única doença sistémica directamente relacionada com a perda de inserção periodontal.

O **stress** está relacionado com a perda de inserção clínica e com a perda de osso alveolar, provavelmente devido ao facto de os cuidados de higiene oral e de profilaxia serem menosprezados por pessoas em situações de stress (Van Dyke e Dave, 2005). Por outro lado, e de acordo com Genko e Borgnakke (2013), a associação entre stress e doença periodontal deve-se ao facto de situações de stress poderem despoletar a libertação de noradrenalina, pelo Sistema Nervoso Central (SNC), através da ativação da medula adrenal na glândula adrenal, podendo provocar efeitos imunossupressores. Por sua vez, o efeito imunossupressor pode induzir a destruição do tecido periodontal (Stabholz *et al.*, 2010).

A **obesidade** parece estar ligada à doença periodontal e a outras doenças crónicas pela inflamação crónica sistémica que proporciona. Os adipócitos ao produzirem gordura, secretam hormonas e citocinas envolvidas em estados de inflamação exacerbada podendo, desta forma, desencadear, se aliado a outros fatores de risco, lesões tecidulares no periodonto (Stabholz *et al.*, 2010; Dentino *et al.*, 2013; Genko e Borgnakke, 2013).

Para Michalowicz *et al.* (*cit. in* Genko e Borgnakke, 2013) a presença de periodontite crónica em gémeos pode estar de certo modo interligada com fatores **genéticos**. Além do mais, Kinane (2001) refere que parece existir um polimorfismo genético envolvido nos genes que codificam a produção de citoquinas, ligado a um maior risco de desenvolver periodontite (Dentino *et al.*, 2013).

O consumo de **álcool** parece estar associado à doença periodontal numa perspetiva de dose-dependência, em que quanto maior o consumo de álcool, maior a severidade da perda de inserção clínica (Genko e Borgnakke, 2013).

Vários estudos têm vindo a ser desenvolvidos para tentar estabelecer uma relação de causalidade entre a **osteoporose**, perda de osso alveolar e perda de inserção clínica. No entanto, só foi conseguido provar a ligação ente osteoporose e a perda de densidade óssea alveolar, sem sinais de perda de inserção clínica (Van Dyke e Dave, 2005). A osteoporose caracteriza-se pela perda de densidade óssea. A baixa densidade presente nos ossos maxilar e mandibular faz com que haja um aumento de porosidade do osso alveolar, alterações no padrão da trabécula óssea, podendo levar a uma maior reabsorção de osso alveolar após a infeção pelos periodontopatógenos (Stabholz *et al.*, 2010).

Por último, o **género** é também considerado um fator de risco. Ser do género masculino parece ser um fator de risco para a doença periodontal. Durante anos, tem sido descrito que os homens de diferentes etnias, localizações geográficas e de diferentes idades têm mais doença periodontal do que as mulheres (Genko e Borgnakke, 2013).

1.3- Patogénese da doença periodontal

A doença periodontal pressupõe, de um modo sumário, um processo interactivo ente a placa bacteriana e as respostas celulares e vasculares por parte dos tecidos periodontais (hospedeiro) (Salum *et al.*, 2004).

Vários têm sido os autores que tentam explicar a patogênese da doença periodontal. O modelo mais aceite é o modelo de Page e Kornman (1997). De acordo com estes autores, os periodontopatógenos, altamente organizados em biofilmes, necessitam de um hospedeiro susceptível para poderem causar destruição tecidual e dar início à progressão da doença periodontal (Fig.1).

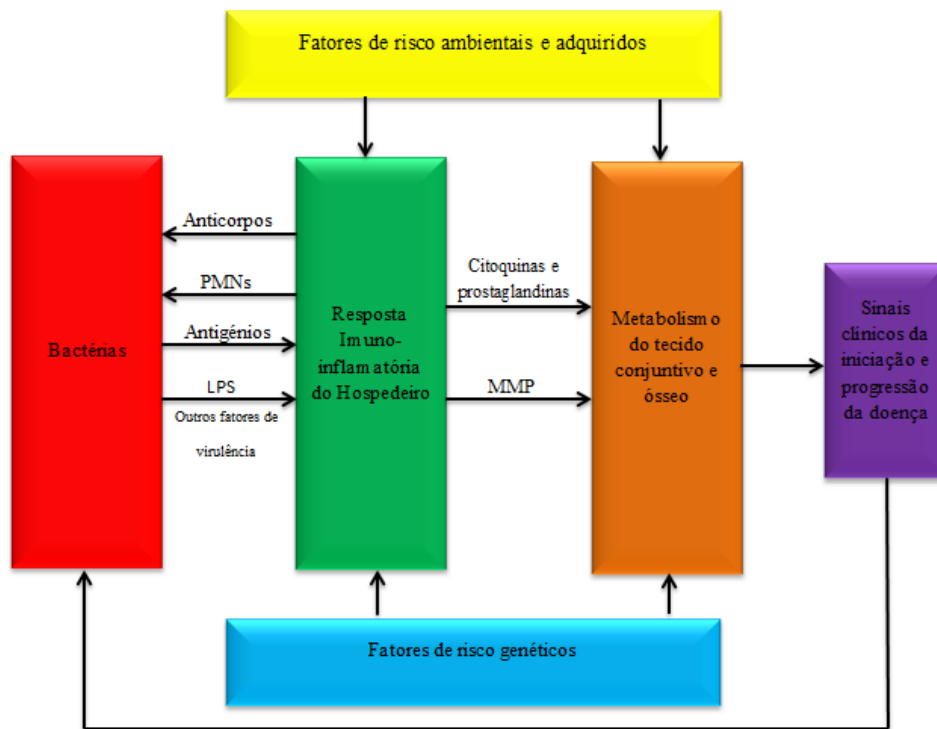


Figura.1- Patogênese da doença periodontal (Adaptado de Page e Kornman (1997)).

Os fatores de risco ambientais, adquiridos e genéticos, parecem estar associados à susceptibilidade do hospedeiro, influenciando o início, a progressão, a severidade e ainda o resultado da doença (Page *et al.*, 1997).

Antígenos, LPS e outros fatores de virulência são usados pelas bactérias como meio de invasão do hospedeiro, no entanto o hospedeiro responde através da sua linha de defesa inata a essas agressões libertando anticorpos e leucócitos (PMNs), mais precisamente neutrófilos. Dessa resposta inata resulta também a libertação de mastócitos, macrófagos, linfócitos T e B e plasmócitos (Page e Kornman, 1997; Sallum *et al.*, 2004).

Esta linha de defesa inicial vai ativar a libertação de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente de IL-1, de IL-6 e de TNF α que, por sua vez, vão sinalizar os fibroblastos a produzir PGE-2 e MMPs. As PGE-2 aparentam estar envolvidas na destruição óssea e as MMPs na destruição do tecido conjuntivo. Contrariamente, quando os fatores de virulência bacterianos estão em baixas concentrações, as citocinas IL-10 e TGF- β , TIMPs e baixas quantidades de MMPs e de PGE-2 são encontradas em lesões periodontais estáveis e em locais considerados com saúde periodontal (Page *et al.*, 1997; Sallum *et al.*, 2004).

Ironicamente, os mesmos mecanismos que fornecem proteção ao hospedeiro são os mesmos responsáveis pela destruição dos tecidos periodontais, pelo facto de se produzir uma resposta exagerada, ou pelo facto de se gerar um aumento do desafio bacteriano como resultado de um mecanismo de controlo comprometido no sulco gengival (Page *et al.*, 1997; Santos, 2010).

A patogénese da periodontite envolve, portanto, a magnitude e o equilíbrio da resposta imuno-inflamatória do hospedeiro, bem como os fatores de risco exógenos (sistémicos ou ambientais) e os endógenos (genéticos) (Page *et al.*, 1997; Santos, 2010).

1.4- Tratamento da doença periodontal

O propósito de um plano de tratamento requer a coordenação de diferentes procedimentos, durante o tratamento, com o intento de proporcionar uma dentição mastigatoriamente competente, num ambiente periodontal saudável (Reddy, 2008).

Para Bathla (2011):

“O plano de tratamento é o esboço sequencial dos serviços e procedimentos essenciais que devem ser realizados para eliminar a doença e restaurar a cavidade oral para a saúde e função normal (...) o plano de tratamento deve ser adaptado para ambas as necessidades físicas e psicológicas do paciente”.

No âmbito do tratamento periodontal, as modalidades propostas na literatura científica consultada são o tratamento não cirúrgico e o tratamento cirúrgico.

O tratamento periodontal, independentemente do tipo de abordagem terapêutica (não cirúrgica ou cirúrgica), objectiva impedir a colonização bacteriana, eliminar as infeções pré-estabelecidas, restabelecer a saúde, a função e a estética, e ainda, assegurar a manutenção a longo-prazo do dente (Tonetti *et al.*, 2000; Heitz-Mayfield, 2005). No final do tratamento, os parâmetros clínicos devem refletir a redução da profundidade de sondagem, a manutenção ou o ganho dos níveis de inserção clínicos, a diminuição da hemorragia à sondagem, a diminuição da mobilidade dentária e a obtenção de um melhor contorno gengival, de forma a prevenir a reinfecção (Heitz-Mayfield *et al.*, 2002; Heitz-Mayfield, 2005).

1.4.1- Fases do Tratamento Periodontal

O tratamento periodontal pode ser dividido em quatro fases (Pihlstrom, 2001; Salvi et al., 2008):

- Fase I: Fase sistémica;
- Fase II: Fase inicial, dirigida à causa, ou higiénica;
- Fase III: Fase corretiva;
- Fase IV: Fase de manutenção ou terapia periodontal de suporte.

A fase sistémica pressupõe o controlo das doenças sistémicas que o paciente tenha e que, de alguma forma, possam comprometer e influenciar a sua saúde geral e oral e condicionar ou mesmo comprometer qualquer ato médico. Tem também como premissa a proteção dos profissionais de saúde, nomeadamente em termos de infeções oportunistas (Pihlstrom, 2001). Os principais procedimentos a adotar nesta fase são:

- Instituir medidas de proteção do pessoal médico e de outros doentes contra doenças infecciosas (Salvi et al., 2008);

- Proteger o paciente contra reacções sistémicas que possam advir do tratamento periodontal de rotina (Salvi et al., 2008);
- Conjeturar acerca das doenças sistémicas que possam influenciar a etiologia das doenças periodontais, na capacidade e efectividade do tratamento e na própria resposta sistémica à terapia periodontal (Salvi et al., 2008);
- Controlar a ansiedade e o limiar de dor (Salvi et al., 2008);
- Estimar e avaliar os riscos da terapia de suporte (Salvi et al., 2008);
- Aconselhar programas de cessação tabágica (Salvi et al., 2008).

A fase higiénica consiste no tratamento dirigido à causa. O objetivo desta fase passa pela eliminação dos fatores locais causais da doença periodontal, como sejam a placa bacteriana e o tártaro, e ainda, a correção de restaurações dentárias desadaptadas (Pihlstrom, 2001). Esta fase inclui:

- Instruções de higiene oral e motivação/educação para técnicas de controlo de placa (Pihlstrom, 2001);
- Extração de dentes periodontalmente muito comprometidos ou com prognóstico dito impossível (Pihlstrom, 2001);
- Raspagem e alisamento radicular (Reddy, 2008);
- Terapia antimicrobiana de uso local e sistémico, se indicado (Reddy, 2008);
- Restauração temporária de dentes cariados (Reddy, 2008);
- Correção das restaurações dentárias desadaptadas (Pihlstrom, 2001);
- Re-avaliação periodontal (Reddy, 2008).

De acordo com Pihlstrom (2001), a terceira fase do tratamento periodontal, a fase corretiva, tem como intenção a correção das lesões provocadas pela doença periodontal ao nível dos tecidos de suporte periodontal, dos dentes e do sistema mastigatório. O tratamento consiste em:

- Cirurgia de correcção periodontal (Pihlstrom, 2001);
- Tratamento endodóntico (Salvi et al., 2008; Pihlstrom, 2001);
- Tratamento ortodóntico (Salvi et al., 2008);
- Colocação de Próteses fixas e/ou removíveis (Salvi et al., 2008);

- Cirurgia para colocação de implantes (Salvi et al., 2008; Pihlstrom, 2001);
- Confeção de goteiras oclusais e placas de mordida (Pihlstrom, 2001).

A última fase, de manutenção ou também designada de fase periodontal de suporte, tem como propósito acompanhar todos os tratamentos feitos até então, de forma a manter a saúde periodontal conseguida durante a “fase activa” do tratamento, prevenir o aparecimento de novas infeções e evitar a recidiva da doença (Pihlstrom, 2001; Salvi *et al.*, 2008). De forma sumária, o tratamento concentra-se em:

- Visitas periódicas de revisão/manutenção (Reddy, 2008);
- Motivação e eliminação periódica de placa bacteriana e de tártaro (Reddy, 2008, Salvi et al., 2008);
- Aplicação de flúor para prevenção de lesões cárias, sempre que justificado (Reddy, 2008, Salvi et al., 2008);
- Reavaliação das bolsas periodontais, da inflamação e hemorragia gengivais e da perda de inserção clínica (sempre que necessário, deverá efectuar-se nova raspagem e alisamento radicular) (Salvi et al., 2008; Reddy, 2008);
- Verificar se existem alterações oclusais, mobilidade dentária e transformações patológicas (Reddy, 2008; Pihlstrom, 2001).

2. Ácido hialurónico

2.1- Conceito e História do Ácido hialurónico

No século passado, mais designadamente em 1934, Karl Meyer e John Palmer (*cit. in* Dahiya e Kamal, 2013) da Universidade de Columbia, em Nova Iorque, descobriram um elemento viscoso presente no humor vítreo da vaca. Os investigadores deram-lhe o nome de ácido hialurónico pelo facto de vidro, em grego, ser *hyalos* e por conter duas moléculas de açúcar em que uma se chama ácido urónico (Price *et al.*, 2005; Bansal *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2011).

O Ácido hialurónico é um dos constituintes do grupo de polissacarídeos, presentes no tecido conjuntivo dos seres vertebrados, designados de glicosaminoglicanos. Pode ser encontrado no corpo humano nos tecidos conjuntivos, nomeadamente no cordão umbilical, no líquido sinovial, na pele e no corpo vítreo. Pode ainda ser encontrado nos pulmões, nos rins, no cérebro e nos músculos e, em menores concentrações, no fígado e no plasma sanguíneo. As bactérias e seres eucariotas complexos apresentam igualmente este polímero na sua constituição (Fraser *et al.*, 1997; Demarosi *et al.*, 2007; Noble *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2011).

A matriz extracelular (MEC) desempenha um papel crucial na organogénese, no crescimento e na função das células, em muitas doenças. Foi demonstrado que os fibroblastos, na presença de endotoxinas, produzem ácido hialurónico. O ácido hialurónico é um glicosaminoglicano de alto peso molecular e o principal constituinte da MEC. Desempenha diversas funcionalidades ao nível da hidrodinâmica dos tecidos, na migração e na proliferação celular, na diferenciação e na coesão celular (Aguado *et al.*, 2001; Engström *et al.*, 2001; Mendes *et al.*, 2008; Johannsen *et al.*, 2009; Bansal *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2011; Noble *et al.*, 2011; Shimabukuro *et al.*, 2011).

Possui uma grande capacidade anti-inflamatória através de mecanismos moleculares de reparação tecidual e de cicatrização, além da capacidade de activação de células inflamatórias, sendo, desta forma, capaz de desencadear uma resposta imunológica. As

suas capacidades têm sido aproveitadas no tratamento de doenças inflamatórias crónicas, sendo amplamente usado na osteoartrite do joelho, na artrite reumatóide ou mesmo, na cirurgia às cataratas. Em Medicina Dentária, tem aplicabilidade no tratamento de distúrbios da articulação temporomandibular (ATM) e, mais recentemente, no tratamento da doença periodontal (Aguado *et al.*, 2001; Bansal *et al.*, 2010; Noble *et al.*, 2011; Dahiya e Kamal, 2013).

A síntese do ácido hialurónico (AH), além de ser realizada pelos fibroblastos, dá-se geralmente na superfície interna da membrana plasmática por uma proteína de ligação à membrana, denominada de sintetase de ácido hialurónico (HAS), que excreta o AH produzido para o espaço extracelular (Fraser *et al.*, 1997; Demarosi, 2005; Noble *et al.*, 2011; Shimabukuro *et al.*, 2011; Gontiya e Galgati, 2012; Dahiya e Kamal, 2013).

Existem 3 tipos de sintetases de ácido hialurónico (HAS), designadamente, a HAS1, a HAS2 e a HAS3. As HAS1 e HAS2 sintetizam AH com alto peso molecular, enquanto a HAS3 produz AH de baixo peso molecular. Este facto faz com que o AH de baixo e de alto peso molecular tenham funções diferentes (Demarosi, 2007; Sukumar e Drizhal, 2007; Noble *et al.*, 2011).

As HAS são encontradas nos tecidos periodontais, principalmente em tecidos não mineralizados, como a gengiva e o ligamento periodontal e em menor taxa no cimento e no osso alveolar. Para além disso, a HAS1, a HAS2 e a HAS3 estão presentes em diversas células do tecido periodontal. O AH é sintetizado pelos fibroblastos e pelos queratinócitos na gengiva e no ligamento periodontal, pelos cementoblastos no cimento, e pelos osteoblastos no osso alveolar (Dahiya e Kamal, 2013).

O ácido hialurónico encontra-se na MEC na sua forma solúvel. Estabelece, através de ligações covalentes, ligação com proteínas de ligação chamadas de hialderinas. Estas proteínas têm determinados recetores celulares, sendo os principais CD44 e RHAMM (recetor de mediação da motilidade do ácido hialurónico) (Laurent *et al.*, 1995; Laurent *et al.*, 1996; Pistorius *et al.*, 2005; Noble *et al.*, 2011).

Diferentes autores têm atribuído importância à relação do ácido hialurônico com o receptor celular CD44. Parecem estar ambos envolvidos na inflamação tecidual através da ativação de linfócitos T, na proliferação celular através do seu papel na mitose, além de estarem igualmente presentes em tumores de crescimento e em metástases (Price *et al.*, 2005; Pistorius *et al.*, 2005; Noble *et al.*, 2011).

O RHAMM é um receptor importante em diferentes tipos de células, com mais valor nas células endoteliais, onde parece estar envolvido na locomoção de células tumorais. A ligação RHAMM-AH parece ter um papel importante na lesão e na reparação tecidual (Laurent *et al.*, 1996; Noble *et al.*, 2011).

Os fibroblastos têm a capacidade de produzir AH. No entanto, também têm o poder de destruir os polímeros de AH, através da hialuronidase. Esta enzima quebra a macromolécula de AH em pequenos polímeros, “ (...) cada um compreendido com cadeias curtas de repetição com base na mesma unidade de repetição de pares de bases” (Price *et al.*, 2005). Os fragmentos de AH parecem estar envolvidos ativamente na cinética celular, bem como na cicatrização (Price *et al.*, 2005; Noble *et al.*, 2011).

A degradação do AH ocorre durante a drenagem linfática para a corrente sanguínea ou através do metabolismo local, mais precisamente na pele e nas articulações, em que 20-30% do ácido hialurônico é eliminado por metabolismo local, sendo o resto eliminado por via linfática. Ao chegar à corrente sanguínea, 85-90% do AH é eliminado no fígado, aos rins chega em média 10% do AH a eliminar, mas apenas é excretado 2% pela urina. O tempo de semi-vida do AH varia entre meio-dia até 2-3 dias, independentemente do seu modo de degradação (Fraser *et al.*, 1997; Sukumar, 2007; Dahiya e Kamal, 2013).

2.2- Propriedades do ácido hialurônico

O AH detém propriedades químicas e biológicas que fazem dele um potente agente terapêutico em situações de processos inflamatórios. Devido às suas propriedades tem diversas utilidades nas diferentes áreas da Medicina, nomeadamente na Dermatologia, Oftalmologia, Ortopedia e na Medicina Dentária (Dahiya e Kamal, 2013).

2.2.1- Propriedades químicas

A estrutura química do AH consiste em unidades repetidas de ácido glucorónico-d e de N-acetil-d-glucosamina (Mesa *et al.*, 2002; Koshal *et al.*, 2007; Gontiya e Galgati, 2012; Dahiya e Kamal, 2013).

É uma molécula de alto peso molecular, não sulfatada, podendo variar entre 10^3 e 10^4 a 10^7 Daltons e tem de comprimento 2-25 micrómetros (Sukumar e Drizhal, 2007; Bansal *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2011; Jain, 2013).

A estrutura primária é formada por uma cadeia linear não ramificada com os monossacarídeos ligados em conjunto através das pontes glicosídicas β -1,3 e β -1,4 alternadas (Sukumar e Drizhal, 2007; Ballini *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2011).

As faces hidrofóbicas dentro da estrutura secundária do AH são formadas por átomos de hidrogénio axiais com cerca de oito grupos de carbono-hidrogénio (CH) nos lados alternados da molécula. Estas manchas hidrofóbicas vão ajudar na formação de folhas β que vão dar origem a uma estrutura terciária como produto de agregação molecular. A estrutura terciária vai ser estabilizada através de ligações de hidrogénio intermoleculares. Por sua vez, as interacções hidrofóbicas e as ligações de hidrogénio, em conjunto com a repulsão electrostática, permitem contrariar que moléculas em grande número se possam agregar, fazendo com que haja a síntese de redes moleculares, isto é, matrizes de AH (Dahiya e Kamal, 2013). A sua forma estrutural é apresentada de seguida (**Fig.2**).

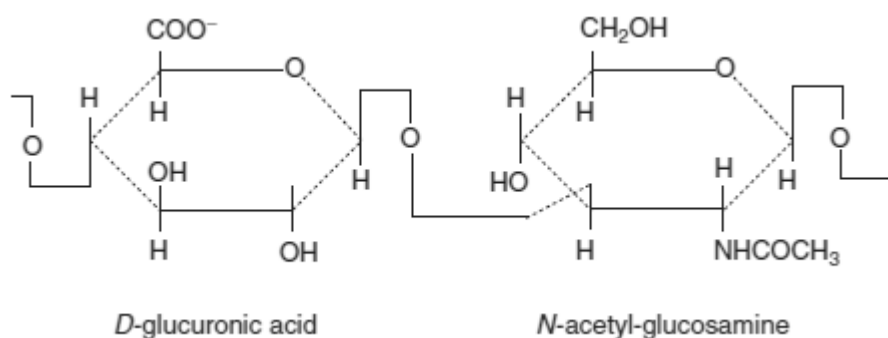


Fig.2- Estrutura química do AH. Retirado de: Price *et al.* (2005).

2.2.2- Propriedades biológicas

Através das suas interações com a MEC e as células, o AH desempenha diversas actividades através das suas propriedades químicas e biológicas. As suas propriedades biológicas vão desde a sua função estrutural na MEC até à sua envolvimento no comportamento celular dos tecidos nos seus micro e macroambientes e ao seu envolvimento na expressão genética (Bansal et al., 2010).

Entre muitas das suas propriedades estão a estimulação da migração, da proliferação e da diferenciação celular, os efeitos na angiogénese através das moléculas de baixo peso molecular, mas com um efeito antagonista nas moléculas de AH com alto peso molecular. Destaca-se também o seu potencial osteocondutor, induzindo substâncias osteogénicas como a proteína morfogénica óssea 2 e a osteopontina (Bansal *et al.*, 2009; Vanden Bogaerde, 2009; Ballini *et al.*, 2009; Dahiya e Kamal., 2013).

As propriedades do AH não se resumem apenas às propriedades supracitadas. As seguintes propriedades recebem a maior importância pela maioria dos autores.

2.2.2.1- Propriedade viscoelástica

O AH é uma substância viscoelástica que protege as superfícies celulares. Desta forma, pode induzir as células a modificar os micro e os macro ambientes celulares. A sua capacidade viscoelástica pode retardar a penetração de vírus e de bactérias, sendo que este facto se reveste de enorme interesse no âmbito do tratamento da doença periodontal (Laurent *et al.*, 1995; Laurent *et al.*, 1996; Sukumar e Drizhal, 2007; Bansal *et al.*, 2010; Dahiya e Kamal, 2013)

2.2.2.2- Natureza higroscópica

O AH é uma das moléculas com maior potencial higroscópico na natureza. Ao ser introduzido numa solução aquosa, além de ser altamente osmótico, faz com que ocorra uma ligação de hidrogénio entre grupos carboxil e os grupos N-acetil adjacentes,

permitindo ao AH conservar uma rigidez conformacional e sustentar a água. Essa sua capacidade faz com que um grama de AH possa ligar-se até seis litros de água tendo como utilidades o preenchimento e a manutenção dos espaços intercelulares, a lubrificação, a absorção de choques e a supressão de proteínas (Laurent *et al.*, 1995; Laurent *et al.*, 1996; Koshal *et al.*, 2007; Ballini *et al.*, 2009; Vanden Bogaerde, 2009; Bansal *et al.*, 2010; Gontiya e Galgati, 2012; Dahiya e Kamal, 2013).

2.2.2.3- Efeito Bacteriostático

De acordo com o estudo conduzido por Pirnazar *et al.* (1999), que pretendia avaliar o potencial bacteriostático do AH, verificou-se que altas concentrações de AH de médio peso molecular tinham efeito sobre *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Propionibacterium acnes*, *Prevotella oris* e *Staphylococcus aureus*. Se, por outro lado, fossem usadas concentrações médias de AH de alto peso molecular, o efeito bacteriostático era superior, passando a apresentar efeito sobre todas as bactérias estudadas, incluindo *Porphyromonas gingivalis* e *Streptococcus mutans*. Sendo algumas destas bactérias encontradas em lesões periodontais, é sensato supor que, ao ser utilizado no tratamento periodontal, poderá reduzir a contaminação bacteriana e promover a cicatrização (Bansal *et al.*, 2010; Rodrigues *et al.*, 2010; Dahiya e Kamal, 2013).

2.2.2.4- Biocompatibilidade

O alto poder de biocompatibilidade e o facto de ser não imunogénico, não apresentar quase potencial alergénico ou reação imunogénica, fazem com que o AH tenha inúmeras aplicações na área da Medicina. Além do mais, podem ser feitas modificações à sua estrutura, como por exemplo a esterificação, de forma a conferir-lhe mais estrutura e rigidez. Estes biopolímeros podem ainda promover o crescimento de fibroblastos, condrócitos e células mesenquimais (Sukumar e Drizhal, 2007; Ballini *et al.*, 2009; Hammad *et al.*, 2011; Pilloni *et al.*, 2011; Dahiya e Kamal, 2013).

2.2.2.5- Anti-inflamatório

O AH possui propriedades anti-inflamatórias, atribuídas à ação do AH exógeno como um recaptador de metaloproteínases e de prostaglandinas, entre outras moléculas bioativas (Dahiya e Kamal, 2013). É ainda capaz de induzir as células sanguíneas a atuar na resposta inflamatória através da quimiotaxia e da fagocitose, ajudando também na migração e na diferenciação durante o processo de reparação tecidual (Rodrigues *et al.*, 2010; El-Sayed *et al.*, 2012; Eick *et al.*, 2013; Jain, 2013).

A sua actividade anti-inflamatória pode igualmente dever-se à sua capacidade de desativar hialuronidases bacterianas, promovendo a normal macroagregação dos proteoglicanos do tecido conjuntivo e ligando-se a moléculas de água livres dando origem a um efeito antiedematoso (Pagnacco *et al.*, 1997; Mesa *et al.*, 2002; Jentsch *et al.*, 2003; Sapna *et al.*, 2011; Bevilacqua *et al.*, 2012).

2.2.2.6- Antiedematoso

A capacidade anti-edematosa do AH parece estar relacionada com a sua actividade osmótica, acelerando a cicatrização tecidual, de enorme proveito na área da Periodontia, nomeadamente como adjuvante no tratamento periodontal (Gontiya e Galgati, 2012; Dahiya e Kamal, 2013).

2.2.2.7- Antioxidante

A actividade antioxidante do AH parece estar relacionada com a sua competência para regular a resposta inflamatória, através da sua ação de limpeza contra espécies reativas de oxigénio. Deste modo, o AH pode ajudar a normalizar a matriz de tecido de granulação (Ballini *et al.*, 2009; Rodrigues *et al.*, 2010; Dahiya e Kamal, 2013).

3. Aplicabilidade do ácido hialurónico no âmbito da Periodontia

3.1- Bases teóricas

Como tem sido dito até agora, o AH possui inúmeras propriedades que fazem dele uma mais-valia na área da Medicina e, mais recentemente, na Medicina Dentária, nomeadamente na Periodontia.

Apesar de na literatura científica consultada o A.H ser descrito maioritariamente como um adjuvante ao tratamento não cirúrgico da doença periodontal, destacam-se-lhe outras aplicabilidades no âmbito do tratamento periodontal.

De um modo geral, o AH tem aplicabilidade clínica nas seguintes situações:

- Aplicação tópica de gel de AH subgingival como agente antimicrobiano e como adjuvante à RAR, promovendo a cicatrização dos tecidos periodontais (Mesa *et al.*, 2002; Pistorius *et al.*, 2005; Bansal *et al.*, 2010; Hammad *et al.*, 2011; Rajan *et al.*, 2013).
- Promove a cicatrização de lesões traumáticas, inflamações e úlceras (Violant *et al.*, 2008; Hammad *et al.*, 2011).
- Minimiza a recessão gengival após a cirurgia (Violant *et al.*, 2008; El-Sayed *et al.*, 2012).
- Enxerto autólogo de AH celular para aumento gengival na cirurgia mucogengival (Ballini *et al.*, 2009; Bansal *et al.*, 2010).
- Regeneração óssea em defeitos ósseos periodontais (Engström *et al.*, 2001; Vanden Bogaerde, 2009; Bansal *et al.*, 2010; Rajan *et al.*, 2013).
- Regeneração Óssea Guiada (Bansal *et al.*, 2010).
- Como veículo para moléculas recentes em procedimentos de regeneração (Bansal *et al.*, 2010).
- Como biomaterial para a pesquisa em engenharia de tecidos (Bansal *et al.*, 2010; Rajan *et al.*, 2013).

- Tratamento não cirúrgico de bolsas peri-implantares (Bansal *et al.*, 2010; Rajal *et al.*, 2013).
- Manutenção da zona peri-implantar em implantes de carga imediata (Bansal *et al.*, 2010; Hammad *et al.*, 2011; Rajan *et al.*, 2013; Araújo Nobre (*cit. in* Dahiya e Kamal, 2013).

No âmbito deste trabalho, iremos apenas referir-nos à sua aplicabilidade como adjuvante ao tratamento não cirúrgico da doença periodontal.

4. Papel do ácido hialurónico na doença periodontal

Têm sido descritos vários mecanismos para tentar explicar o efeito do AH no processo inflamatório. Cortivo *et al.* (*cit. in* Aguado *et al.*, 2001; Mesa *et al.*, 2002; Gontiya e Galgati, 2012) mencionaram que o AH produz uma barreira física contra as bactérias e os seus produtos na MEC. Haapasalo *et al.* (*cit. in* Aguado *et al.*, 2001; Mesa *et al.*, 2002; Gontiya e Galgati, 2012) demonstraram que este glicosaminoglicano através de uma proteína superficial, a quimotripsina, vai ligar-se à bactéria *Treponema denticola*, impedindo o seu efeito destrutivo no periodonto. Por outro lado, Goodson *et al.* (*cit. in* Gontiya e Galgati, 2012) referiram que o AH é o ligando principal do recetor CD44. “Isoformas deste recetor estão envolvidas na ligação inicial dos leucócitos às células endoteliais, ativadas pelos processos inflamatórios” (Aguado *et al.*, 2001; Mesa *et al.*, 2002).

A inflamação crónica determina a perda de estrutura da junção dentogengival na doença periodontal, dando origem a eventos adversos nos componentes da MEC dos tecidos periodontais subjacentes, envolvendo o colagénio, o AH e os proteoglicanos. O AH vai ser submetido à degradação pelas hialuronidases nos tecidos gengivais inflamados, tornando a molécula de AH com um peso molecular menor, enquanto que os proteoglicanos associados a glicosaminoglicanos sulfatados, como a condroitina-4-sulfato e o dermatano sulfato, conservam a sua estrutura intacta (Rajan *et al.*, 2013; Nikolovska *et al.*, 2013).

O aumento da produção de AH de baixo peso molecular pelos fibroblastos gengivais, após contacto com a placa bacteriana e na presença das bactérias *Prevotella oris* e *Propionibacterium acnes* (encontradas na bolsa periodontal na fase ativa da doença), vão produzir hialuronidases. Como resultado, o AH de baixo peso molecular parece estar envolvido na patogénese da doença periodontal, induzindo a redução da inflamação através de mecanismos de sinalização (Shibutani., 1998; Pilloni *et al.*, 2001; Eick *et al.*, 2013; Nikolovska *et al.*, 2013; Rajan *et al.*, 2013).

As espécies reactivas de oxigénio, resultantes da degradação do AH pelas hialuronidases em fragmentos de AH (com baixo peso molecular) através dos seus radicais superóxido (O₂⁻) e radicais hidroxilo (OH), parecem estar também envolvidas na doença periodontal, actuando na despolimerização do tecido inflamatório (Bartold e Page, 1986; Nikolovska *et al.*, 2013).

De acordo com Shibutani *et al.* (1998), citocinas como o TGF- β , a IL-1, o fator de crescimento derivado de plaquetas e o fator de crescimento epitelial, estimulam os fibroblastos a uma maior produção de AH. Este facto parece implicar o AH nos processos inflamatórios (Price *et al.*, 2005).

Para Smith *et al.* (1997), as altas concentrações dos glicosaminoglicanos condroitina-4-sulfato e de AH, assim como a presença de *Porphyromonas gingivalis* encontrados em locais com Periodontite, sugeriram que o AH podia atuar como um biomarcador tecidual periodontal.

Ainda no mesmo seguimento, Dahiya e Kamal (2013) afirmaram que o AH tem sido estudado como um metabolito ou como um marcador diagnóstico de inflamação no fluido crevicular gengival bem como fator de crescimento, de desenvolvimento e de reparação celular.

Bansal *et al.* (2010) chegaram à conclusão que o papel do AH na doença periodontal é o de regulação da inflamação, atuando nos estádios iniciais. Eleva a quantidade de células inflamatórias e de MEC para o local da inflamação, aumentando a produção de

citoquinas pró-inflamatórias pelas células inflamatórias e pelas células da matriz extracelular. Estrutura e estabiliza a matriz do tecido de granulação. Elimina as espécies reativas de oxigénio, como os radicais superóxido (O_2^-) e os radicais hidroxilo (OH), impedindo a destruição periodontal. Actua ainda como inibidor de células inflamatórias derivadas de proteinases.

Eick *et al.* (2013) sintetizam o papel do AH na doença periodontal. Os autores afirmam que o AH de alto peso molecular é encontrado no fluido crevicular gengival em pessoas periodontalmente saudáveis. Contrariamente, o AH de baixo peso molecular, resultante da ação das hialuronidases é encontrado em pacientes com doença periodontal e funciona como regulador da inflamação, atuando também na diminuição da mesma. No entanto, o AH de baixo peso molecular formado pela HAS3 é encontrado em pacientes saudáveis na sua forma original.

5. Eficácia do ácido hialurónico na cicatrização periodontal

A cicatrização periodontal abrange uma sucessão de eventos biológicos iniciados com a inflamação e a criação de tecido de granulação, havendo, nos estádios finais, a formação de epitélio e a remodelação tecidular. A quimiotaxia celular para a área lesada é o primeiro evento a acontecer. Estas células vão se acumulando e vão fagocitar todo o tecido e o material lesado, bem como, todas as células microbianas. Após a finalização destes acontecimentos, vai haver formação e maturação de nova MEC, para voltar a conferir resistência aos tecidos, tornando-os aptos contra o stress funcional celular (Dahiya e Kamal., 2013).

Na fase inflamatória inicial, o AH desempenha diversos papéis, tais como o fornecimento de uma rede estrutural via interação com o coágulo de fibrina (Dahiya e Kamal., 2013), que modula a infiltração de células inflamatórias e de MEC para o local inflamado (Dahiya e Kamal., 2013). O AH foi sugerido como interveniente na migração e na adesão de leucócitos polimorfonucleares e de macrófagos na zona da inflamação, na fagocitose e na morte de microorganismos agressores. Estas funcionalidades fazem com que o AH actue como obstáculo à colonização de bactérias anaeróbias patogénicas

no sulco gengival e nos tecidos periodontais vizinhos (Demarosi *et al.*, 2005; Gontiya e Galgati., 2012; Dahiya e Kamal., 2013; Nikolovska *et al.*, 2013).

Como foi dito anteriormente o AH, além de impossibilitar a colonização bacteriana através da prevenção da proliferação microbiana, indiretamente também pode agir na moderação da inflamação e no normalizar do tecido de granulação pela prevenção da degradação de proteínas da MEC, por proteínases originárias de células inflamatórias. Pode ainda atuar como um sinal de iniciação da cicatrização. As suas funções na fase inflamatória estendem-se até à sua capacidade de indução, por parte de fibroblastos, de queratinócitos, de cementoblastos, de osteoblastos e de citoquinas pró-inflamatórias, as quais vão induzir uma resposta inflamatória com efeito na síntese de AH pelas células endoteliais (Gontiya e Galgati, 2012; Dahiya e Kamal, 2013; Nikolovska *et al.*, 2013).

Já nas fases de granulação e de re-epitelização, o AH está envolvido na promoção da proliferação celular e na migração das células da matriz para o tecido de granulação, fazendo com que ocorra a organização desse tecido. Nos tecidos periodontais não mineralizados e inflamados, o AH é momentaneamente elevado durante a formação do tecido de granulação e na restituição do epitélio. Ainda na fase de granulação tecidular, o AH é repostado progressivamente nos tecidos mineralizados por um calo mineralizado temporário (Demarosi *et al.*, 2005; Gontiya e Galgati, 2012; Dahiya e Kamal, 2013; Nikolovska *et al.*, 2013).

Nos estádios mais avançados da fase de granulação, a produção de AH termina. O ácido hialurónico presente provém do efeito das hialuronidases que despolimerizam o ácido hialurónico pré-existente nestes tecidos. Esta situação vai dar origem à presença de AH de baixo peso molecular e a uma alteração na composição do tecido de granulação. Os fragmentos de AH de baixo peso molecular, pela actividade das hialuronidases, parecem estar envolvidos como promotores na formação de vasos sanguíneos (angiogénese). No entanto, o mecanismo através do qual isto acontece ainda não é totalmente conhecido (Gontiya e Galgati., 2012; Dahiya e Kamal. 2013; Nikolovska *et al.*, 2013).

6. Aplicabilidade do ácido hialurônico como coadjuvante no tratamento não cirúrgico da doença periodontal

Considerando o papel indiscutível das bactérias na etiologia da periodontite, o tratamento base assenta maioritariamente na motivação e educação do paciente para uma rigorosa higiene oral, bem como num procedimento chamado de raspagem e alisamento radicular (RAR). Este procedimento consiste na remoção de placa bacteriana e de cálculo supra e infragengivalmente, utilizando instrumentos manuais ou ultrassónicos, normalmente sob anestesia local (Sukumar e Drizhal, 2007; Gontiya e Galgati, 2012).

O procedimento de raspagem e alisamento radicular (RAR) tem eficácia comprovada na redução da placa bacteriana e do cálculo das bolsas periodontais, permitindo dessa forma reduzir a microflora bacteriana, alterando-a para uma microflora menos patogénica, e melhorar os indicadores clínicos como a profundidade de sondagem e a inflamação. No entanto, este procedimento apresenta algumas limitações, sendo que a sua eficácia é influenciada por diversos factores como sejam a profundidade de sondagem inicial, o tipo de dente e localização e a própria experiência do operador (Rabbani *et al.*, 1981; Badersten *et al.*, 1984; Badersten *et al.*, 1985; Badersten *et al.*, 1987; Avula *et al.*, 2013).

Por estes motivos, nas últimas décadas, têm sido realizados diversos estudos com o objectivo de avaliar o efeito de terapias não mecânicas, locais ou sistémicas, em associação à RAR, na melhoria dos parâmetros de avaliação periodontal (Xu *et al.*, 2004; Johannsen *et al.*, 2009; Gontiya e Galgati, 2012).

No que respeita aos antibióticos sistémicos, ao longo dos anos, vários foram os estudos que avaliaram o seu uso em conjugação com o tratamento periodontal não cirúrgico. A razão subjacente à sua utilização assenta na persistência dos periodontopatógenos em bolsas profundas, em lesões de furca e concavidades ou nos próprios tecidos periodontais (Heitz-Mayfield e Lang, 2013).

No entanto, e apesar dos benefícios encontrados, atendendo aos possíveis efeitos que os antibacterianos sistémicos podem causar, nomeadamente o desenvolvimento de

resistências microbianas, as interações medicamentosas e as reações alérgicas, os antimicrobianos sistêmicos devem ser apenas usados quando existem elevados níveis de periodontopatógenos (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*) ou em casos de pacientes com diagnóstico de periodontite agressiva (Heitz-Mayfield e Lang, 2013).

Por seu lado, os agentes antibacterianos locais têm sido avaliados desde a década de 70 como adjuvantes ao tratamento periodontal não cirúrgico. O desenvolvimento de agentes antimicrobianos e respectivos sistemas de libertação objectivava a manutenção de elevadas concentrações desses agentes antimicrobianos no fluido crevicular gengival, com mínima recaptção sistémica (Heitz-Mayfield e Lang, 2013).

No entanto, apesar de alguns terem demonstrado alguns benefícios comparativamente à RAR isolada, os efeitos demonstrados foram modestos e apenas observados a curto prazo. Recentemente, em 2003, numa revisão sistemática com meta-análise de 19 estudos, que comparou a aplicação local de agentes anti-microbianos em associação com RAR ou apenas RAR isolada, verificou-se que os agentes localmente aplicados, quando associados à RAR, melhoravam o nível de inserção clínico e a profundidade de sondagem, nomeadamente, o gel de minociclina, o gel de doxiciclina, o chip de cloro-hexidina e a minociclina microencapsulada (Hanes e Purvis *cit. in* Heitz-Mayfield e Lang, 2013).

Numa outra revisão sistemática, publicada em 2005, verificaram-se alguns efeitos benéficos, nomeadamente ao nível da profundidade de sondagem, com o uso adicional de agentes antimicrobianos coadjuvantes à RAR. No entanto, as melhorias foram modestas e os autores questionaram a relevância clínica destes pequenos benefícios. Além do mais, alguns dos agentes testados já não se encontram disponíveis (Bonito *et al. cit. in* Heitz-Mayfield e Lang, 2013).

O AH, com todo o seu potencial anti-inflamatório, biocompatível, bacteriostático e regenerador tecidual, tem vindo a ser estudado, como meio adjuvante no tratamento periodontal não cirúrgico da doença periodontal, principalmente nos casos de Periodontite crónica para a melhoria de parâmetros periodontais, como por exemplo, o

NIC e a PS e na Gengivite induzida por placa, pela capacidade anti-inflamatória e antiedematosa que apresenta (Pistorius *et al.*, 2005; Sukumar e Drizhal, 2007; Johannsen *et al.*, 2009).

III. MATERIAIS E MÉTODOS

De forma a tentarmos responder à questão "Existem benefícios adicionais na utilização do ácido hialurónico como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico?", foi realizada uma pesquisa, entre Outubro de 2013 e Abril de 2014, nas bases de dados *MEDLINE, B-on, Scopus e Google Académico*.

A pesquisa foi inicialmente manual, nas bibliotecas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, seguindo-se uma pesquisa bibliográfica *online* nos motores de busca supracitados. As palavras-chave utilizadas foram: *Sodium hyaluronate, hyaluronic acid, hyaluronan, periodontal healing, definition, classification, pathogenesis, periodontal disease, gingivitis, periodontitis, scaling, root planning, periodontal treatment*. A pesquisa foi restrita a artigos em língua inglesa e não foram empregues quaisquer limites temporais.

A estratégia de busca, resultante da conjugação das diferentes palavras-chave, identificou 50 artigos potencialmente elegíveis, dos quais foram selecionados 22 após revisão dos respectivos títulos. Destes, 5 foram excluídos após leitura do resumo. Posteriormente foram analisados os textos completos, tendo sido selecionados 14 artigos que cumpriam os critérios de elegibilidade.

Foi ainda consultado o livro “Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral” de Lindhe (2008) e o livro “Periodontologia clínica” de Carranza (2002).

IV. RESULTADOS

O objetivo deste trabalho de revisão bibliográfica foi avaliar a aplicabilidade do AH como meio adjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico. Assim sendo, e de acordo com a metodologia proposta, foram seleccionados catorze estudos.

De acordo com o tipo de estudo, dos estudos seleccionados, treze eram ensaios clínicos randomizados (Pagnacco et al., 1997; Engström et al., 2001; Jentsch et al., 2003; Xu et al., 2004; Pistorius et al., 2005; Koshal et al, 2007; Violant et al., 2008; Johannsen et al., 2009; Sapna e Vandana, 2011; Pilloni et al., 2011; Gontiya e Galgati, 2012; Jain, 2013; Eick et al., 2013) e um ensaio clínico preliminar (Vangelisti et al., 1997).

Atendendo à classificação de doença periodontal, seis estudos diziam respeito a gengivite (Pagnacco et al., 1997; Vangelisti et al., 1997; Jentsch et al., 2003; Pistorius et al., 2005; Sapna e Vandana, 2011; Jain, 2013) e oito estudos a periodontite (Engström et al., 2001; Xu et al., 2004; Koshal et al, 2007; Violant et al., 2008; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Gontiya e Galgati, 2012; Eick et al., 2013) (**Anexo 2 e 3**).

As variáveis de desfecho avaliadas nos estudos seleccionados foram de natureza clínica, bacteriológica e imunológica. Mais especificamente, os parâmetros avaliados foram:

- Nível de inserção clínica (NIC);
- Profundidade de sondagem (PS);
- Hemorragia à sondagem (HS);
- Índice de placa (IP);
- Índice de placa proximal (IPP);
- Índice gengival (IG);
- Índice de Hemorragia (IH);
- Índice de hemorragia papilar (IHP);
- Índice de hemorragia gengival (IHG);
- Índice de hemorragia do sulco (IHS);
- Densidade de osso alveolar;

- Marcadores inflamatórios no fluido crevicular gengival (FCG);
- Avaliação histológica;
- Análise bacteriológica.

Uma vez que os catorze estudos analisados não avaliaram as mesmas variáveis de desfecho, não foi possível extrair, de todos os estudos, os mesmos dados e subsequentemente compará-los entre si. No entanto, essa análise foi efectuada sempre que possível.

Passaremos de seguida a analisar individualmente os resultados referentes aos parâmetros supracitados.

- **Nível de Inserção Clínico (NIC)**

Os estudos de Xu *et al.* (2004), Violant *et al.* (2008), Johannsen *et al.* (2009), Pilloni *et al.* (2011), Gontiya e Galgati (2012) e de Eick *et al.* (2013) avaliaram este parâmetro clínico.

Em 4 dos 6 estudos os resultados foram semelhantes. Nesses 4 estudos (Xu *et al.*, 2004; Johannsen *et al.*, 2009; Pilloni *et al.*, 2011; Eick *et al.*, 2013), que pretendiam avaliar o papel do AH como coadjuvante no tratamento da periodontite, verificou-se uma diminuição na perda de NIC no grupo de teste, no entanto, a diferença de valores, quando comparado com o grupo de controlo, não alcançou significância estatística.

Violant *et al.*, em 2008, efectuaram um ensaio clínico randomizado, em 4 pacientes com diagnóstico de periodontite crónica, acerca da eficácia de um gel de AH a 0,8%, aplicado topicamente como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico. Os parâmetros avaliados foram o IH, o IP, a PS e o NIC. Os grupos de estudo foram um grupo de teste (RAR + AH) e um grupo de controlo (RAR isolada). De acordo com os resultados obtidos, a redução na PS observada entre (T0) e (T4) foi de 1,07 mm±0,1 mm no grupo de teste e 0,55 mm±0,005 no grupo de controlo. A recessão gengival manteve-se constante durante o período de *follow-up* de 12 semanas nos grupos de teste (RAR +

AH) e de controlo, aumentando um pouco no grupo de controlo, mas sem diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

O estudo clínico randomizado e controlado de Gontiya e Galgati (2012) pretendia investigar os resultados clínicos e histopatológicos da aplicação subgingival de 0,2% de AH como coadjuvante à RAR. O estudo foi efectuado em 26 pacientes com diagnóstico de Periodontite crónica e com a presença de bolsas ≥ 5 mm. As variáveis estudadas foram o IG, o IH, a PS, o NIC e a avaliação histológica. Os grupos de estudo foram ambos submetidos a RAR, mas apenas o grupo de teste recebeu o AH como adjuvante. De acordo com os resultados, avaliados na *baseline* (dia 0), à 4^a, à 6^a e à 12^a semana, observou-se um ganho de inserção clínica, estatisticamente diferente entre os grupos e a favor apenas do grupo de controlo, favorecendo, desta forma, o grupo submetido a apenas RAR ($1,0 \pm 0,3$ vs $0,8 \pm 0,2$ mm) ($p < 0,05$).

- **Profundidade de Sondagem (PS)**

A profundidade de sondagem diminuiu em todos os oito estudos que abordaram este parâmetro (Engström et al., 2001; Xu et al., 2004; Koshal et al., 2007; Violant et al., 2008; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Gontiya e Galgati, 2012; Eick et al., 2013). No entanto, nos estudos de Engström et al. (2001), Xu et al. (2004) e Gontiya e Galgati (2012) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de controlo e de teste.

Koshal et al. (2007), com o intuito de determinar os benefícios clínicos da aplicação intrasulcular após RAR, num único momento de tempo, de um gel de AH a 0,8% como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico, efectuaram um ensaio clínico randomizado em que foram avaliados 52 pacientes com periodontite crónica e com bolsas periodontais ≥ 4 mm. Os parâmetros a avaliar eram a HS e a PS. Foram constituídos 2 grupos de estudo, o grupo placebo submetido apenas a RAR e o grupo de teste submetido a RAR e AH coadjuvante. Foram feitas duas avaliações, uma na *baseline* e outra aos 3 meses. No que respeita à PS, verificou-se uma diminuição neste parâmetro de 32,39% e de 18,43%, nos grupos de teste e de placebo, respectivamente. As diferenças foram estatisticamente significativas ($p=0,0027$).

Em concordância com estes resultados, também no estudo de Violant *et al.* (2008) a diminuição da PS no final do tratamento foi superior no grupo de teste comparativamente ao grupo de controlo (1,07 mm±0,1 mm e 0,55 mm ±0,05mm, respectivamente).

Johannsen *et al.*, em 2009, efectuaram um ensaio clínico randomizado que pretendia avaliar o efeito de 2 ml de gel de A.H a 0,8%, como adjuvante no tratamento da Periodontite crónica. Foram seleccionados 12 pacientes com profundidades de sondagem ≥ 5 mm, 6 para o grupo de controlo (RAR) e 6 para o grupo de teste (RAR + AH). Os parâmetros avaliados na *baseline*, na 1^a, na 4^a e na 12^a semana foram o IP, o IHS, a PS e o NIC. Atendendo aos resultados, a redução na PS entre a *baseline* (dia 0) e as 12 semanas foi estatisticamente superior no grupo de teste (RAR + gel de AH) comparativamente ao grupo de controlo (1,0±0,3 mm vs 0,8±0,2 mm, respectivamente, com $p < 0,05$).

O estudo de Pilloni *et al.* (2011), randomizado e controlado, pretendeu avaliar a eficácia do AH nos parâmetros clínicos periodontais. Foram observados 19 pacientes com diagnóstico de periodontite crónica e com bolsas periodontais < 4 mm. Os grupos de estudo foram um grupo de controlo (RAR isolada) e um grupo de teste (RAR e a aplicação tópica de um gel de AH durante 3 semanas). A avaliação dos parâmetros IHS, NIC, PS, IP e IG foi feita na *baseline*, ao 7^o, ao 14^o e ao 21^o dia após o tratamento. Os resultados revelam que, após uma semana de *follow-up*, a PS foi mais reduzida no grupo RAR+ AH, diminuindo desde a *baseline* (3.3±0,6 mm) até ao fim da 1^a semana (2,8±0,6 mm), enquanto no grupo de controlo diminuiu de 3,3±0,6 mm para 3,1±0,6mm. As diferenças foram estatisticamente significativas entre os grupos. Na 2^a e 3^a semana os resultados continuaram a ser mais favoráveis ao grupo com AH (2,4±0,7 mm vs 2,8 mm±0,9 mm e 2,5mm±0,7 mm vs 3,0mm±0,7 mm, respectivamente) ($p < 0,01$).

No ensaio clínico randomizado de Eick *et al.* (2013), foi avaliado o potencial benefício da aplicação de AH a 0,8% no interior das bolsas periodontais (durante a RAR), seguida da aplicação de AH, na forma de gel, a 0,2%, durante 2 semanas. A amostra do estudo compreendeu 42 pacientes com Periodontite crónica com bolsas periodontais ≥ 5 mm. Foram constituídos 2 grupos de estudo, um grupo de controlo submetido apenas a RAR

e um grupo de teste submetido a RAR e a AH, com igual número de amostragem (n=21). As variáveis estudadas foram o NIC, o IP, os marcadores inflamatórios no fluido crevicular gengival, mais precisamente a elastase dos neutrófilos e a mieloperoxidase, o biofilme subgengival e a PS. Todos os parâmetros foram avaliados na baseline, aos 3 e aos 6 meses. De acordo com os resultados, as alterações na PS e a redução do nº de bolsas ≥ 5 foram significativamente superiores no grupo de teste (RAR + AH) aos 3 meses ($p=0,014$ vs $0,021$) e aos 6 meses ($p=0,046$ vs $0,045$).

- **Hemorragia à sondagem (HS)**

A hemorragia após sondagem foi avaliada como variável de desfecho em 5 estudos (Engström et al., 2001; Koshal et al., 2007; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Eick et al., 2013).

Apenas 3 dos estudos avaliados confirmaram haver uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Koshal et al., 2007; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011). Os outros dois estudos não relataram diferenças ao nível deste parâmetro entre os grupos avaliados (Engström et al., 2001; Eick et al., 2013).

No estudo de Koshal et al. (2007), a HS no grupo placebo diminuiu 24,6%, enquanto no grupo de teste diminuiu 59,05%. As diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,0005$). Estes resultados estão em concordância com os observados no estudo de Johannsen et al. (2009) ($p < 0,05$).

De acordo com o estudo de Pilloni et al. (2011), na avaliação aos 21 dias, tanto o grupo de teste como o grupo de controlo tiveram diminuído em grande quantidade este parâmetro, no entanto no grupo teste a redução na HS foi mais significativa do que no grupo de controlo ($2,9 \pm 4,3\%$ vs $7,1 \pm 6,8\%$).

• Índice de Placa (IP)

Como parâmetro clínico de avaliação, o índice de placa foi avaliado em 8 estudos (Engström et al., 2001; Jentsch et al., 2003; Violant et al., 2008; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Sapna e Vandana, 2011; Eick et al., 2013; Jain, 2013).

Jentsch et al. (2003) efectuaram um ensaio clínico randomizado e duplamente cego que pretendia avaliar a eficácia de um gel de 0.2% de AH (grupo 1), quando comparado com um gel placebo (grupo2), no tratamento da gengivite induzida por placa. O estudo teve uma amostra de 50 homens. Os autores definiram como variáveis de desfecho: o IP, o IPP, o IHP e a avaliação das peroxidases A e B e lisozimas A e B no FCG. Estas variáveis foram avaliadas na baseline, aos 4, aos 7, aos 14 e aos 21 dias após o tratamento. Verificou-se que o índice de placa diminuiu significativamente no grupo com gel de AH a partir do 4º dia comparativamente com o grupo ao qual foi administrado o gel placebo ($p= 0,011$).

Por outro lado, no estudo randomizado de Johannsen et al. (2009), apesar de os índices de placa observados entre a *baseline* e os restantes intervalos de tempo terem sofrido uma redução, tanto no grupo de teste (RAR +AH) como no grupo de controlo (apenas RAR), não se verificaram, no entanto, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

O estudo randomizado cego de Sapna e Vandana (2011), tinha por objetivo avaliar o efeito anti-inflamatório de 0,2% de AH isolado ou como adjuvante na terapia mecânica da gengivite. A amostra do estudo foi constituída por 28 pacientes com um diagnóstico de gengivite induzida por placa. Foram constituídos 4 grupos de estudo: um grupo de controlo (destartarização), o grupo I (destartarização + aplicação tópica de AH), o grupo II (aplicação tópica de gel de AH) e o grupo III (aplicação tópica e intrasulcular de AH). Os parâmetros avaliados foram o IP, o IG e o IHG. As diferentes avaliações foram feitas na *baseline*, aos 7, aos 14 e aos 21 dias. Os resultados obtidos referentes ao índice de placa revelaram que o grupo I foi o que obteve os melhores resultados com uma redução do IP de 58%, seguido pelo grupo de controlo com 47%, pelo grupo III com uma redução de 41% e por fim, pelo grupo II com uma redução de 33%.

Os resultados dos estudos de Engström et al. (2001) e Eick et al. (2013) não mostraram qualquer diferença neste parâmetro entre os grupos de teste e de controlo.

Apesar de no estudo randomizado de Violant et al. (2008), o índice de placa ter sido calculado através de fotografias, os dados não foram, no entanto, sujeitos a análise estatística.

Pilloni et al. (2011) verificaram que só aos 21 dias após o tratamento, o índice de placa desceu significativamente no grupo com RAR+AH em comparação com o grupo de controlo ($4,6 \pm 4,3\%$ e $8,1 \pm 9,1\%$). Até então os níveis de placa eram semelhantes entre os grupos.

No estudo de Jain (2013), ao fim de 4 semanas de *follow-up* (último momento de avaliação), tanto o grupo em que foi realizada a aplicação de AH associada à destartarização, como o grupo apenas submetido a destartarização obtiveram resultados semelhantes.

- **Índice de placa proximal (IPP)**

Os estudos que avaliaram o índice de placa proximal como meio de avaliação da eficácia do AH no tratamento da gengivite foram os seguintes: Pagnacco et al. (1997), Jentsch et al. (2003) e Pistorius et al. (2005).

Com o intuito de comparar a aplicação de um gel de AH *versus* um gel de placebo no tratamento da gengivite, o estudo randomizado de Pagnacco et al. (1997), utilizou uma amostra de 60 pacientes com gengivite, onde o grupo de teste usava AH e o grupo de controlo o gel placebo. Foram avaliados o IPP e o IHS na *baseline*, às 2 e às 4 semanas. Em relação ao IPP verificou-se uma redução significativa ($p < 0,001$) nos dois grupos, no entanto, entre os grupos, não se verificaram diferenças significativas.

No estudo de Jentsch et al. (2003) verificou-se que o grupo que usava o AH como adjuvante no tratamento da gengivite mostrou melhorias no índice de placa proximal a

partir do dia 4. As diferenças foram estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,011$).

O estudo randomizado de Pistorius et al. (2005) pretendia avaliar a possível eficácia da aplicação tópica de AH no tratamento da gengivite, em 60 pacientes. Os autores definiram como variáveis de desfecho o IHS, o IPP, o IHP e o FCG. Os parâmetros foram avaliados na *baseline*, aos 3 e aos 7 dias. Os grupos de estudo foram o grupo de teste (spray de AH) e o grupo de controlo. No que concerne ao IPP, os resultados revelaram uma similaridade entre os valores de IPP nos grupos de teste (com AH) e de controlo durante o período de *follow-up* do estudo (respectivamente $83,8\pm 18,6\%$ e $80,4\pm 23,1\%$). As diferenças não foram, no entanto, estatisticamente significativas.

• Índice gengival (IG)

Apenas 5 estudos abordaram o índice gengival como parâmetro clínico a avaliar (Vangelisti et al., 1997; Pilloni et al., 2011; Sapna e Vandana, 2011; Gontiya e Galgati, 2012; Jain, 2013).

O ensaio clínico preliminar de Vangelisti et al. (1997) tinha como intenção determinar o efeito anti-inflamatório do AH no tratamento tópico de inflamações gengivais em 10 pacientes com doença periodontal. Os grupos de estudo foram: um grupo com 6 casos de inflamação gengival marginal e outro grupo com 4 casos de inflamação gengival, 7 dias após cirurgia periodontal. A variável estudada foi apenas o índice gengival. Os resultados indicaram que 8 dos 10 pacientes tiveram melhorias dos sintomas nos dois primeiros dias e 2 casos apenas tiveram melhorias ao 4º dia. Os sinais clínicos de cicatrização foram observados entre os 2 e os 10 dias (média de 6,6 dias \pm 2,19 de desvio padrão). Nos casos submetidos a cirurgia periodontal a cicatrização deu-se entre os 5 e os 7 dias.

No estudo de Pilloni et al. em 2011, acerca da eficácia do AH nos parâmetros clínicos periodontais, uma das variáveis estudadas foi o índice gengival. As avaliações foram efectuadas na *baseline*, na 1ª semana, na 2ª semana e na 3ª semana. Entre a 2ª e a 3ª semana os resultados começaram a ser mais favoráveis no grupo de teste (RAR+AH),

até então estatisticamente igual ao grupo de controlo. Na última revisão, a redução do IG no grupo de teste foi de 96,5% face à redução de 79% no grupo de controlo. Estes resultados foram significativamente superiores no grupo com AH.

No estudo de Sapna e Vandana (2011), no que respeita ao índice gengival, o grupo I (destartarização + AH) foi o que obteve melhores resultados (59%), seguido pelo grupo de controlo (só destartarização) com 48%, pelo grupo III (aplicação tópica e intrasulcular) com 44% e, por fim, pelo grupo II (aplicação tópica de AH) com 36%.

De acordo com Gontiya e Galgati (2012), no que concerne ao IG, verificou-se que na *baseline* as diferenças entre os grupos não foram significativas ($p > 0,05$). Às 12 semanas, o grupo de controlo apresentava como valores de IG $1,19 \pm 0,24$, enquanto no grupo de teste os valores foram de $0,89 \pm 0,21$. As diferenças no que respeita ao IG foram estatisticamente significativas a favor do grupo com AH ($p < 0,01$).

No estudo randomizado de Jain (2013), sobre a eficácia terapêutica do AH como adjuvante à destartarização, avaliaram-se 50 pacientes com gengivite induzida por placa. As variáveis de desfecho estudadas foram o IG, o IP e o IHP na *baseline*, na 1^a, na 2^a e na 4^a semana após o tratamento. Os grupos foram divididos de acordo com o tratamento efectuado. Ao grupo 1 foi efectuada destartarização e aplicação de 0,2 % de gel de AH, ao grupo 2 apenas foi realizada destartarização. De acordo com os resultados, só a partir da 4^a semana se obtiveram resultados estatisticamente diferentes (entre os grupos 1 e 2). O grupo submetido apenas a destartarização obteve uma redução mais acentuada do índice gengival do que o grupo submetido a destartarização e AH ($p=0,001$).

• Índice de hemorragia (IH)

No estudo de Violant et al. (2008), apesar de o índice de hemorragia ter sido calculado, não foi, no entanto, transformado estatisticamente.

No estudo de Gontiya e Galgati (2012), o índice de hemorragia foi avaliado como um possível parâmetro na avaliação da eficácia do AH como adjuvante à RAR. Até às 12 semanas não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de teste (RAR + AH) e de controle. No entanto, às 12 semanas o grupo de controle apresentou valores de índice de hemorragia de $0,21 \pm 0,21$ e o grupo de teste de $0,02 \pm 0,07$. A diferença a nível dos valores de IH teve significância estatística a favor do AH ($p < 0,01$).

- **Índice de hemorragia papilar (IHP)**

Dos 14 estudos selecionados, apenas 3 mencionaram o IHP como parâmetro clínico para avaliar a eficácia das diferentes abordagens terapêuticas na gengivite (Jentsch et al., 2003; Pistorius et al., 2005; Jain, 2013).

No estudo de Jentsch et al. (2003) que avaliou o efeito do AH no tratamento da gengivite induzida por placa, o parâmetro IHP mostrou melhorias no grupo 1 (gel de AH) a partir do dia 7 ($p=0,011$). Resultados semelhantes foram obtidos por Pistorius et al. (2005). Os autores verificaram que o IHP no grupo com AH (grupo teste) diminuiu significativamente desde a *baseline* (T1), ao dia 3 (T2) e até ao dia 7 (T3). Mais especificamente, os valores referentes ao IHP no grupo de teste foram 1,6 em T1, 1,0 em T2 e 0,7 em T3 ($p < 0,0001$). No grupo de controle os valores foram sempre os mesmos (1,3 em T1; 1,2 em T2 e 1,3 em T3).

Contrariamente, no estudo de Jain (2013), a destarização isolada apresentou melhores resultados a partir da 4ª semana (última consulta de avaliação), com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,001$). No entanto, até à 4ª semana não se havia verificado diferenças estatisticamente entre os dois grupos.

- **Índice de hemorragia gengival (IHG)**

Apenas o estudo de Sapna e Vandana, de 2011, avaliou o IHG como variável de desfecho no âmbito do tratamento da gengivite. Os resultados revelam que o grupo I

(destartarização+ AH) foi o que obteve melhores resultados com uma redução de 73%, seguido pelo grupo de controlo (destartarização isolada) com 69% de redução, pelo grupo III (aplicação tópica + intrasulcular de AH) com 62% e, por último, pelo grupo II (aplicação tópica) com 52%.

- **Índice de hemorragia do sulco (IHS)**

Apenas os estudos de Pagnacco et al. (1997) e de Pistorius et al. (2005) abordam o IHS como parâmetro a ser considerado na avaliação da eficácia do tratamento da gengivite. Os resultados destes dois estudos são semelhantes. No entanto, no estudo de Pagnacco et al. (1997) verificou-se uma redução significativa do IHS no grupo de controlo. Contrariamente, no estudo de Pistorius et al. (2005) o IHS do grupo de controlo foi praticamente constante durante todo o período de *follow-up*. Por outro lado, tanto no estudo de Pagnacco et al. (1997), como no de Pistorius et al. (2005), os valores de IHS dos grupos de teste foram estatisticamente superiores comparativamente aos dos grupos de controlo ($p < 0,001$ e $p < 0,0001$, respectivamente).

- **Densidade óssea**

O estudo clínico randomizado de Engström et al. (2001), pretendia avaliar o efeito anti-inflamatório e de regeneração óssea do AH no tratamento periodontal cirúrgico e não cirúrgico. O estudo, que contou com uma amostra de 15 pacientes com periodontite crónica, avaliou as seguintes variáveis: densidade de osso alveolar, PS, IHS, IP e FCG. No início do estudo, os 15 pacientes foram divididos em 2 grupos. Ao grupo cirúrgico foram alocados 6 pacientes com bolsas ≥ 6 mm, posteriormente divididos em 2 subgrupos - grupo de teste com AH coadjuvante e o grupo de controlo. Já no grupo não cirúrgico (RAR) foram incluídos 9 pacientes que foram igualmente divididos em 2 subgrupos - um grupo de teste que teve o AH como coadjuvante à RAR e um grupo de controlo em que foi apenas realizada RAR. Ambos os grupos foram avaliados na *baseline*, aos 15 dias, ao 1º, ao 3º, ao 6º e ao 12º mês. Os resultados respeitantes à densidade óssea foram os seguintes: no grupo cirúrgico, o subgrupo com aplicação de AH (grupo teste) revelou um aumento da densidade do osso de 0,5 mm.

Contrariamente, no grupo de controlo houve uma perda de 0,4 mm. Na avaliação aos 12 meses os resultados favorecem o grupo de teste ($p < 0.05$). Por seu lado, nos grupos de tratamento não cirúrgico, a densidade óssea diminuiu 0,25 mm no grupo de teste e 0,75 mm no grupo de controlo.

- **Marcadores inflamatórios do fluido crevicular gengival (FCG)**

Dos 14 estudos em análise, 5 deles avaliam este parâmetro (Engström et al., 2001; Jentsch et al., 2003; Xu et al., 2004; Pistorius et al., 2005; Eick et al., 2013).

Jentsch et al. (2003), ao avaliarem as enzimas peroxidase e lisozima no FCG, em duas localizações distintas, observaram que as variáveis do fluido crevicular melhoraram no grupo que tinha o AH como excipiente. Ainda, as 2 localizações estudadas, no grupo teste, relativamente à peroxidase tiveram uma diminuição estatisticamente significativa (176,72-128,75 e 188,74-128,75 U/L), bem como na actividade da lisozima (1,27-0,27 e 1,30-0,33 mg/L) após os 7, 14, e 21 dias (p entre 0,034 e $< 0,001$). O grupo de controlo só conseguiu uma diminuição significativa para a lisozima (0,74-0,75 mg/L) ($p=0,048$).

No estudo clínico randomizado de Xu et al. (2004) que avaliava os efeitos microbiológicos e clínicos da aplicação tópica de 1ml de AH a 0,2% como adjuvante à RAR, em 20 pacientes com periodontite crónica e com bolsas > 5 mm, o FCG, o NIC e a PS foram as variáveis estudadas. As avaliações foram efectuadas na *baseline*, ao 1º, ao 2º, ao 3º, ao 4º, ao 5º, ao 6º e ao 12º mês. Foram constituídos dois grupos de estudo, o grupo de teste (RAR + AH) e o grupo de controlo (RAR isolada). Os resultados indicam que os valores dos marcadores inflamatórios no FCG tiveram uma diminuição rápida aquando da aplicação tópica de AH como adjuvante à raspagem. De acordo com os resultados do estudo, os marcadores inflamatórios no FCG diminuíram de 50,26 para 22,23 U no grupo de teste e de 43,81 para 25,55 U no grupo de controlo.

Pistorius et al. (2005), no seu estudo, também confirmaram o benefício da aplicação tópica de AH como agente anti-inflamatório no tratamento da gengivite. Contrariamente ao estudo citado anteriormente, os valores dos marcadores inflamatórios no grupo de controlo não se alteraram durante todo o tratamento.

De acordo com o estudo de Eick et al. (2013), que avaliava a presença de elastase dos neutrófilos e de mieloperoxidases como marcadores inflamatórios no FCG, verificou-se que ambos os grupos de controlo (RAR isolada) e de teste (RAR + AH) não apresentaram diferenças entre si.

- **Avaliação histológica**

Só o estudo de Gontiya e Galgati (2012) considerou a avaliação histológica como um parâmetro a ser avaliado para a determinação do efeito anti-inflamatório da aplicação de AH. O número de localizações com menos infiltrado inflamatório, foi superior nos locais que receberam o tratamento experimental. No entanto, não foi encontrada nenhuma relação entre o gradiente histológico e as localizações que receberam o tratamento com AH ($p > 0,05$).

- **Análise Bacteriológica**

Apenas o estudo de Eick *et al.* (2013) avaliou este parâmetro. Os autores verificaram que 6 meses após a RAR, as contagens de *Treponema denticola* foram reduzidas tanto no grupo de controlo (RAR isolada), como no grupo de teste (RAR + AH) ($p=0,043$ em ambos grupos). Por seu lado, uma diminuição na contagem de *Campylobacter rectus* apenas se verificou no grupo de teste ($p=0,028$). Mais ainda, a contagem de *Porphyromonas gingivalis* aumentou no grupo de controlo.

V. DISCUSSÃO

A questão clínica que serviu de base à elaboração da presente revisão bibliográfica foi: "Existem benefícios adicionais na utilização do ácido hialurônico como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico?".

Antes de podermos responder a essa questão faz sentido interpretar os resultados tendo por base a categoria de doença – gengivite ou periodontite.

Dessa forma, e atendendo à classificação de doença periodontal, seis estudos diziam respeito a gengivite (Pagnacco et al., 1997; Vangelisti et al., 1997; Jentsch et al., 2003; Pistorius et al., 2005; Sapna e Vandana, 2011; Jain, 2013) e oito estudos a periodontite (Engström et al., 2001; Xu et al., 2004; Koshal et al., 2007; Violant et al., 2008; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Gontiya e Galgati, 2012; Eick et al., 2013).

Dos seis estudos referentes ao tratamento da gengivite, cinco demonstraram que o AH pode ser benéfico se associado ao tratamento não cirúrgico desta patologia, ou seja, à destartarização (Pagnacco et al., 1997; Vangelisti et al., 1997; Jentsch et al., 2003; Pistorius et al., 2005; Sapna e Vandana, 2011).

Importa referir que desses cinco estudos, quatro avaliaram o efeito tópico de um gel de AH *versus* um gel placebo (Vangelisti et al., 1997; Pagnacco et al., 1997; Jentsch et al., 2003; Pistorius et al., 2005) e apenas um avaliou o efeito da aplicação tópica de um gel de AH após destartarização *versus* a aplicação tópica e intrasulcular de AH ou apenas aplicação tópica (Sapna e Vandana, 2011).

Nos quatro primeiros, foi possível verificar nos grupos de teste uma redução significativa das seguintes variáveis: inflamação gengival, IP, IHP, marcadores inflamatórios no FCG e IHS.

Por seu lado, no estudo de Sapna e Vandana (2011), apesar de ter sido utilizada uma formulação diferente, os resultados do efeito do AH foram semelhantes aos

discriminados anteriormente, tendo-se igualmente verificado uma diminuição do IHG, do IG e do IP que foi mais eficaz quando o AH era associado à destartarização.

Contrariamente, de acordo com o estudo de Jain (2013), até à última semana de *follow-up* (4ª semana), os resultados para o IP, o IG e o IH demonstraram valores semelhantes tanto para o grupo com o AH como adjuvante à destartarização, como para o grupo que tinha feito apenas destartarização. Apenas a partir da 4ª semana é que começou a existir alguma diferença entre os grupos. A diminuição dos IH e IG passaram a ter melhores resultados para o grupo que tinha feito apenas destartarização (p=0,001).

Foram oito os estudos que abordaram a utilização do ácido hialurônico como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico da periodontite (Engström et al., 2001; Xu et al., 2004; Koshal et al., 2007; Violant et al., 2008; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Gontiya e Galgati, 2012; Eick et al., 2013).

Todos os artigos atribuíram vantagens ao AH como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico (Engström et al., 2001; Xu et al., 2004; Koshal et al., 2007; Violant et al., 2008; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Gontiya e Galgati, 2012; Eick et al., 2013).

Atendendo aos marcadores inflamatórios presentes no FCG, 3 estudos tentaram avaliar se o AH como adjuvante ao tratamento não cirúrgico obtinha resultados favoráveis (Engström et al., 2001; Xu et al., 2004; Eick et al., 2013). Apenas no estudo de Xu et al. (2004) o grupo que tinha feito RAR e aplicação de AH, obteve melhores resultados comparativamente ao grupo com RAR isolada. Os estudos de Engström et al. (2001) e Eick et al. (2013), pelo contrário, não detectaram diferenças significativas neste parâmetro para os grupos de teste (RAR+AH) e de controlo (RAR apenas).

No que concerne à PS, todos os estudos (Engström et al., 2001; Xu et al., 2004; Koshal et al., 2007; Violant et al., 2008; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Gontiya e Galgati, 2012; Eick et al., 2013) obtiveram uma redução na PS, no entanto, apenas em cinco deles foi observada maior significância para os grupos que usavam AH em

associação à RAR (Koshal et al., 2007; Violante et al., 2008; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Eick et al., 2013). Os restantes três estudos (Engström et al., 2001; Xu et al., 2004; Gontiya e Galgati, 2012), apesar de resultarem numa diminuição da PS, não encontraram diferenças significativas entre grupos.

Os valores de NIC foram avaliados em seis dos oito estudos sobre a periodontite (Xu et al., 2004; Violant et al., 2008; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., (2011); Gontiya e Galgati, 2012; Eick et al., 2013). Apenas os estudos de Violant et al., (2008) e Gontiya e Galgati (2012) obtiveram melhores resultados no grupo de teste (RAR + AH) relativamente ao grupo de controlo (RAR). Apesar de nos restantes quatro artigos a diminuição na perda de NIC acontecer, os resultados não foram, no entanto, estatisticamente significativos para nenhum dos grupos (Xu et al., 2004; Violant., 2008; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Gontiya e Galgati, 2012).

A HS foi avaliada como variável de desfecho em 5 estudos em pacientes com periodontite (Engström et al., 2001; Koshal et al., 2007; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Eick et al., 2013). Desses, apenas três estudos notaram uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de controlo e de teste. Designadamente, nos estudos de Koshal et al. (2007), Johannsen et al. (2009) e Pilloni et al., (2011) os resultados foram favoráveis ao grupo de teste, havendo uma maior redução na HS nos grupos que tinham usado o AH como adjuvante à RAR. Contrariamente, no estudo de Pilloni et al. (2011), os resultados foram estatisticamente mais favoráveis ao grupo de controlo (RAR apenas). Nos estudos de Engström et al. (2001) e de Eick et al. (2013) observou-se também uma diminuição na HS, no entanto, não houve diferenças significativas entre os grupos.

Na avaliação do IP, 5 estudos sobre a periodontite avaliaram este parâmetro (Engström et al., 2001; Violant et al., 2008; Johannsen et al., 2009; Pilloni et al., 2011; Eick et al., 2013). Destes estudos, apenas Pilloni et al. (2011) verificaram que a aplicação de AH durante a RAR determinou um melhor resultado do que apenas a realização de RAR. Os outros artigos apesar de identificarem uma redução no IP, quer no grupo de teste quer no grupo de controlo, essa redução no IP não foi estatisticamente mais significativa para qualquer um deles.

Relativamente ao índice gengival (IG) dois estudos abordaram este parâmetro (Pilloni et al., 2011; Gontiya e Galgati, 2012). Em ambos, o grupo que utilizou o AH como coadjuvante à RAR obteve um resultado mais significativo do que o grupo teste.

O IH foi avaliado no estudo de Violant et al. (2008) e no de Gontiya e Galgati (2012). No entanto, apenas Gontiya e Galgati avaliaram estatisticamente este parâmetro, tendo verificado uma diminuição para o IH com significância estatística para o grupo de teste (AH + RAR).

Apenas o estudo de Engström et al. (2001) se refere ao parâmetro densidade óssea. No entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos de tratamento não cirúrgico.

A análise histológica é unicamente efectuada no estudo de Gontiya e Galgati. Foi possível verificar, no grupo de teste (RAR + AH), um menor infiltrado inflamatório comparativamente ao grupo de controlo.

Por fim, relativamente à análise bacteriológica, apenas Eick et al. (2013) se referem a este parâmetro. Para a bactéria *T.denticola* tanto o grupo de teste, como o grupo de controlo apresentaram uma diminuição na contagem, no entanto não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Por sua vez, a contagem de *C. rectus* apenas diminuiu no grupo de teste e a de *P. gingivalis* aumentou no grupo onde foi realizada apenas RAR.

Sumariando, o AH parece funcionar como um bom coadjuvante no tratamento da Gengivite. No que concerne à Periodontite, o AH parece surtir mais efeito como adjuvante na redução da inflamação gengival, tendo uma interacção muito reduzida ou quase nula em termos de ganho de inserção clínica.

No entanto, e se considerarmos todas as variáveis analisadas é possível concluir que, de acordo com a literatura científica consultada, o AH como coadjuvante ao tratamento não

cirúrgico da doença periodontal (gingivite e periodontite) parece ser mais eficaz do que as modalidades de tratamento não cirúrgico isoladas.

VI. CONCLUSÃO

Com a realização deste trabalho de revisão bibliográfica é possível concluir que:

- O AH é um dos maiores componentes da MEC e é encontrado por todo o tecido periodontal quer mineralizado ou não mineralizado, com mais abundância neste último (maiores quantidades na gengiva e ligamento periodontal);
- A presença de AH de alto peso molecular está associada a tecidos periodontais saudáveis, no entanto, as enzimas hialuronidases estão envolvidas na despolimerização das cadeias de alto peso molecular em fragmentos de AH na presença de patologia periodontal;
- Altos níveis de AH parecem estar envolvidos na fase inflamatória da cicatrização periodontal pela sua capacidade de induzir citocinas pró-inflamatórias e activar mecanismos de fagocitose e de quimiotaxia para o local da lesão tecidular;
- Devido às suas propriedades viscoelásticas, o AH tem a capacidade de atuar como uma barreira contra factores de virulência de bactérias periodontopatogénicas, ou mesmo contra as próprias bactérias;
- A sua biocompatibilidade e efeito anti-inflamatório torna-o passível de ser usado como dispositivo médico no tratamento de doenças inflamatórias crónicas em Humanos, nas diferentes áreas da Medicina, como a Dermatologia, Ortopedia e Medicina Dentária;
- Na Medicina Dentária, o AH tem sido frequentemente usado no tratamento de úlceras orais, como osteocondutor na cirurgia Periodontal e como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico devido maioritariamente aos seus efeitos anti-inflamatório e anti-edematoso;

- Pela sua capacidade de inibir a proliferação bacteriana e pela sua capacidade anti-inflamatória, o AH tem sido amplamente estudado para se tentar perceber melhor o seu mecanismo de acção como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico;
- Pelos estudos que foram abordados, o AH parece influenciar positivamente a cicatrização periodontal, apresentando igualmente algum efeito bacteriostático quando avaliados os parâmetros imunológicos, bacterianos, gengivais e periodontais;
- Na maioria dos casos, os parâmetros gengivais (índice de hemorragia gengival, índice de hemorragia do sulco, índice de hemorragia papilar) são os que têm uma melhoria mais acentuada aquando da aplicação tópica de gel de AH como adjuvante no tratamento da Gengivite;
- Na maioria dos estudos consultados, o AH como coadjuvante à destartarização parece surtir melhores resultados do que apenas a destartarização isolada no âmbito do tratamento da Gengivite. Na Periodontite, o tratamento combinado AH + RAR, apresenta resultados mais satisfatórios do que o tratamento convencional de RAR isolada, na maior parte das variáveis de desfecho apresentadas;
- Apesar dos resultados promissores, o escasso número de artigos disponíveis na literatura, não é suficiente para afirmar com clareza o efeito benéfico do AH como coadjuvante à terapêutica periodontal não cirúrgica.

Implicações para pesquisas futuras:

- São necessários mais ensaios clínicos randomizados controlados, bem desenhados, com amostras e períodos de *follow-ups* superiores, para confirmar e clarificar os resultados encontrados.
- Os estudos futuros devem considerar a avaliação microbiológica e imunológica como variáveis de desfecho, de forma a comprovar os efeitos anti-inflamatório e bacteriostático do AH.

BIBLIOGRAFIA

Aguado, F. L. M. *et alii.* (2001). Efecto de un gel de ácido hialurónico en la enfermedad periodontal. Estudio clínico e histopatológico. *Periodoncia*, 11(2), pp. 107-116.

Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), pp. 1-6.

Avula, H. *et alii.* (2013) Periodontal research: Basics and beyond - part I (defining the research problem, study design and levels of evidence). *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(5), pp.565-570.

Badersten, A., Nilveus, R. e Egelberg, J. (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy. III. Single versus repeated instrumentation. *Journal of Clinical Periodontology*, 11, pp. 114-124.

Badersten, A., Nilveus, R. e Egelberg, J. (1985). Effect of non-surgical periodontal therapy (IV). Operator variability. *Journal of Clinical Periodontology*, 12, pp. 190–200.

Badersten, A., Nilveus, R. e Egelberg, J. (1987). Effect of nonsurgical periodontal therapy (VIII). Probing attachment changes related to clinical characteristics. *Journal of Clinical Periodontology*, 14, pp. 425–432.

Ballini, A. *et alii.* (2009). Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. *International Journal of Medical Sciences*, 6(2), pp. 65-71.

Bansal, J., Kedige, S. D. e Anand, S. (2010). Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration. *Indian Journal of Dental Research*, 21(4), pp. 575-578.

Bartold, P. M. e Page, R. C. (1986). The effect of chronic inflammation on gingival connective tissue proteoglycans and hyaluronic acid. *Journal of Oral Pathology*, 15(7), pp. 367-374.

Bathla, S. (2011). *Periodontics revisited*. First edition, New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers.

Bevilacqua, L. *et alii*. (2012). Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis. *Annali di Stomatologia*, 3(2), pp. 75-81.

Dahiya, P. e Kamal, P. (2013). Hyaluronic Acid: A Boon in Periodontal Therapy. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(5), pp. 309-315.

Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8, pp. 481-490.

Demarosi, F. *et alii*. (2007). Hyaluronic acid: biological effects and clinical applications. [Em linha]. Disponível em <<http://www.yourdent.co.il/UserFiles/Image/pdf/profCARRASSI.pdf>>. [Consultado em 7/07/2014].

Dentino, A. *et alii*. (2013). Principles of periodontology. *Periodontology 2000*, 61(1), pp. 16-53.

Dias, L. Z. S., Piol, S. A. C. e Almeida, C. S. L. (2006). Atual classificação das doenças periodontais. *Universidade Federal do Espírito Santo Revista de Odontologia*, 8(2), pp. 59-65.

Eick, S. *et alii*. (2013). Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planing: A prospective randomized clinical trial. *Journal of Periodontology*, 84(7), pp. 941-949.

Eley, B. M., Soory, M. e Manson, J.D. (2010). *Periodoncia*. Sexta edição. Barcelona, Elsevier.

Engström, P. *et alii*. (2001). The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. *Journal of Periodontology*, 72(9), pp. 1192-1200.

El-Sayed Fawzy, K. M. *et alii*. (2012). Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. *Clinical Oral Investigations*, 16(4), pp. 1229-1236.

Fraser, J. R. E., Laurent, T. C. e Laurent, U. B. G. (1997). Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *Journal of Internal Medicine*, 242(1), pp. 27-33.

Galgut, P. N. (2005). Modern management of periodontal diseases. *Dental Asia*, March/April, pp. 38-46.

Genco, R. J. e Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), pp. 59-94.

Gontiya, G. e Galgati, S. R. (2012). Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(2), pp. 184-192.

Hammad, H. M. *et alii*. (2011). Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *International Journal of Dental Hygiene*, 9(1), pp. 9-16.

Heitz- Mayfield, L. J. A. (2005). How effective is surgical therapy compared with nonsurgical debridement? *Periodontology 2000*, 37(1), pp. 72-87.

Heitz-Mayfield, L. J. A. e Lang, N. P. (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*, 62(1), pp. 218-231.

Heitz-Mayfield, L. J. A. *et alii.* (2002). A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(3), pp. 92-102.

Jain, Y. (2013). Clinical evaluation of 0.2% hyaluronic acid containing gel in the treatment of gingivitis. *Medical Journal of Dr. D. Y. Patil University*, 6(4), pp. 416-420.

Jentsch, H. *et alii.* (2003). Treatment of gingivitis with hyaluronan. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(2), pp. 159-164.

Johannsen, A. *et alii.* (2009). Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 80(9), pp. 1493-1497.

Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25, pp. 8-20.

Koshal, A. *et alii.* (2007). A comparison in postoperative healing of sites receiving non-surgical debridement augmented with and without a single application of hyaluronan 0.8% gel. *Preventive Dentistry*, 2(4), pp. 34-37.

Laurent, T. C. L., Laurent, U. B. G. e Fraser, J. R. E. (1996). The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunology and Cell Biology*, 74(2), pp. 1-7.

Laurent, T. C., Laurent, U. B. G. e Fraser, J. R. E. (1995). Functions of hyaluronan. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 54(5), pp. 429-432.

Lindhe, J., Lang, P. e Araújo, M. (2008). The anatomy of periodontal tissues. *In: Lindhe, J., Lang, P. e Karring, T. (Ed.). Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Fifth edition. Oxford, Blackwell Munksgaard*, pp. 3-49.

Liu, L. *et alii.* (2011). Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives. *Microbial Cell Factories*, 10(99), pp. 1-9.

Lockart, P. B. *et alii.* (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 125(20), pp. 2520-2544.

Mendes, R. M. *et alii.* (2008). Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *Archives of oral biology*, 53(12), pp. 1155-1162.

Mesa, F. L. *et alii.* (2002). Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histology and Histopathology*, 17(3), pp. 747-753.

Nikolovska, V. R. *et alii.* (2013). Influence of hyaluronic acid in periodontal tissue regeneration. *Romenian Journal of Oral Rehabilitation*, 5(3), pp. 12-17.

Noble, P. W., Liang, J. e Jiang, D. (2011). Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiological Reviews*, 91(1), pp. 221-264.

Novak, M. J. (2002). Classification of diseases and conditions affecting the periodontum. *In: Carranza, F. A., Newman, M. G. e Takei, H. H. Carranza's Clinical Periodontology*. Ninth edition, Danvers, Walters Burns Saunders Company, pp. 64-73.

Page, R. C. e Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14, pp. 9-11.

Page, R. C. *et alii.* (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*, 14, pp. 216-248.

Pagnacco, A. *et alii.* (1997). Double-blind clinical trial vs. placebo of a new sodium-hyaluronate-based gingival gel. *Attualità Terapeutica Internazionale*, 4, pp. 1-12.

Pihlstrom, B. L. (2001). Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontology 2000*, 25(1), pp. 37-58.

Pilloni, A. *et alii.* (2011). Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study. *Annali di Stomatologia*, 2(3-4), pp. 3-9.

Pirnazar, P. *et alii.* (1999). Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *Journal of Periodontology*, 70(4), pp. 370-374.

Pistorius, A. *et alii.* (2005). The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence International*, 36(7), pp. 531-538.

Price, R. D. *et alii.* (2005). The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence. *American Journal of Clinical Dermatology*, 6(6), pp. 393-402.

Rabbani, G.M., Ash, M. M. e Caffesse, R. G. (1981) The effectiveness of subgingival scaling and root planing in calculus removal. *Journal of Periodontology*, 52, pp. 119-123.

Rajan, P. *et alii.* (2013). Hyaluronic acid- a simple, unusual polysaccharide: a potential mediator for periodontal disease. *Universal Research Journal of Dentistry*, 3(3), pp. 113-119.

Reddy, S. (2008). *Essential of clinical periodontology and periodontics*. Second edition, New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers.

Rodrigues, S. V. *et alii.* (2010). Hyaluronan-containing mouthwash as an adjunctive plaque-control agent. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 8(4), pp. 389-394.

Sallum, A. W., Martins, A. G. e Sallum, E. A. (2004). A Doença periodontal e o surgimento de um novo paradigma. *In: Brunetti, M. C. (Ed.). Periodontia Médica: uma abordagem integrada.* São Paulo, Editora Senac São Paulo, pp. 21-40.

Salvi, G. E., Lindhe, J. e Lang, N. P. (2008). Treatment planning of patients with periodontal disease. *In: Lindhe, J., Lang, P. e Karring, T. (Ed.). Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* Fifth edition. Oxford, Blackwell Munksgaard, pp. 3-49.

Santos, P. A. (2010). *Periodontite materna e prematuridade do recém-nascido: Estudo multicêntrico de caso-controle.* Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Dentária.

Sapna, N. e Vandana, K. L. (2011). Evaluation of hyaluronan gel (Gengigel) as a topical applicant in the treatment of gingivitis. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 2(3), pp. 162-170.

Shibutani, T. *et alii.* (1998). Use of hyaluronic acid binding protein for detection of hyaluronan in ligature-induced periodontitis tissue. *Journal of Periodontal Research*, 33(5), pp. 265-273.

Shimabukuro, Y. *et alii.* (2011). Fibroblast growth factor-2 stimulates directed migration of periodontal ligament cells via PI3K/AKT signaling and CD44/hyaluronan interaction. *Journal of Cellular Physiology*, 226(3), pp. 809-821.

Slots, J. (2013). Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontology 2000*, 62(1), pp. 7-19.

Smith, A. J. *et alii.* (1997). The relationship between microbial factors and gingival crevicular fluid glycosaminoglycans in human adult periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 42(1), pp. 89-92.

Socransky, S. S. *et alii.* (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), pp. 134-144.

Stabholz, A., Soskolne, W. A. e Shapira, L. (2010). Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53(1), pp. 138-153.

Sukumar, S. e Drízhal, I. (2007). Hyaluronic acid and periodontitis. *Acta Medica*, 50(4), pp. 225-228.

Tonetti, M. *et alii* (2000). Initial extractions and tooth loss during supportive care in a periodontal population seeking comprehensive care. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(11), pp. 824-31.

Van Dyke, T. E. e Dave, S. (2005). Risk factors for Periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 7(1), pp. 3-7

Vanden Bogaerde, L. (2009). Treatment of Infrabony Periodontal Defects with Esterified Hyaluronic Acid: Clinical Report of 19 Consecutive Lesions. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 29(3), pp. 315-323.

Vangelisti, R., Pagnacco, C. e Erra, C. (1997). Hyaluronic acid in the topical treatment of gingival inflammations: preliminary clinical trial. *Attualità Terapeutica Internazionale*, 3, pp. 1-7.

Violant, D., Mor, C. e Santos, A. (2008). Evaluation of the effect of 0.8 % hyaluronic acid gel as coadjuvant to non-surgical periodontal therapy. Pilot study. *Dentum*, 8(4), pp. 149-154.

Xu, Y. *et alii.* (2004). Clinical and microbial effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 75(8), pp. 1114-1118.

Teresa Alexandra Nunes da Mota

APLICABILIDADE DO ÁCIDO HIALURÓNICO COMO
COADJUVANTE NO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA
DOENÇA PERIODONTAL

ANEXOS

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

ANEXO 1

Classificação da doença periodontal (Armitage, 1999)

Anexo 1. Classificação da doença periodontal (Armitage, 1999)

Tabela 1.- Doenças Gengivais

Doenças Gengivais	
A- Induzidas por placa	B- Não induzidas por placa
1- Gengivite associada apenas a placa <ol style="list-style-type: none">Com fatores locaisSem fatores locais	1- Doenças gengivais de origem bacteriana <ol style="list-style-type: none">Lesões associadas a <i>Neisseria gonorrhoea</i>Lesões associadas <i>Treponema pallidum</i>Lesões associadas a espécies de <i>Streptococcus</i>Outros
2- Doenças gengivais modificadas por fatores sistêmicos <ol style="list-style-type: none">Associadas ao Sistema Endócrino<ol style="list-style-type: none">PuberdadeCiclo menstrualGravidez<ol style="list-style-type: none">GengiviteGranuloma piogénicoDiabetes Mellitus<ol style="list-style-type: none">Associadas a Discrasias Sanguíneas<ol style="list-style-type: none">Gengivite associada a leucemiaOutras	2- Doenças gengivais de origem viral <ol style="list-style-type: none">Infeções por Herpesvirus<ol style="list-style-type: none">Gengivoestomatite herpética primáriaHerpes oral recorrenteInfeções por varicela-zosterOutros
3- Doenças gengivais modificadas por medicamentos <ol style="list-style-type: none">Doenças gengivais influenciadas por drogas<ol style="list-style-type: none">Hiperplasias influenciadas por drogasGengivites influenciadas por drogas<ol style="list-style-type: none">Gengivites associadas a contraceptivos oraisOutros	3- Doenças gengivais de origem fúngica <ol style="list-style-type: none">Infeções por espécies de <i>Candida</i><ol style="list-style-type: none">Candidose gengival generalizadaEritema gengival linearHistoplasmoseOutros
4- Doenças gengivais modificadas por desnutrição <ol style="list-style-type: none">Gengivite por deficiência de ácido ascórbicoOutros	4- Lesões gengivais de origem genética <ol style="list-style-type: none">Fibromatose gengival hereditáriaOutros
	5- Manifestações gengivais de condições sistêmicas <ol style="list-style-type: none">Desordens mucocutâneas<ol style="list-style-type: none">Liquen PlanoPenfigóidePênfigo VulgarEritema MultiformeLupus EritematosoInduzidas por drogasOutrasReações alérgicas<ol style="list-style-type: none">Materiais dentários restauradores

	<ul style="list-style-type: none"> a) Mercúrio b) Níquel c) Acrílico d) Outros <p>2- Atribuídas a:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Dentífricos b) Bochechos c) Pastilhas elásticas d) Alimentos e conservantes <p>3- Outros</p> <p>6- Lesões traumáticas (factícia, iatrogénica, acidental)</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Injúria química b) Injúria física c) Injúria térmica <p>7- Reações de corpo estranho</p> <p>8- Nenhuma outra especificada</p>
--	--

(Adaptado de Armitage (1999))

Tabela 2.- Doenças Periodontais

Doenças Periodontais	
<p>1- Periodontite Crónica</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Localizada b) Generalizada <p>2- Periodontite Agressiva</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Localizada b) Generalizada <p>3- Periodontite como manifestação de doenças sistémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Associada a desordens hematológicas <ul style="list-style-type: none"> 1- Neutropenia adquirida 2- Leucemias 3- Outros b) Associada a desordens genéticas 	<p>6- Periodontite associada a lesões endodônticas</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Lesões combinadas periodonto-endodônticas <p>7- Desenvolvimento ou Deformidades e Condições Adquiridas</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Fatores localizados, relacionados ao dente, que modificam ou predis põem doenças gengivais induzida por placa bacteriana/ periodontite <ul style="list-style-type: none"> 1- Fatores anatómicos dentários 2- Restaurações dentárias / aparelhos 3- Fratura radicular 4- Reabsorção cervical da raiz e do cimento b) Deformidades mucogengivais e condições ao redor do dente

<ul style="list-style-type: none"> 1- Neutropenia cíclica e familiar 2- Síndrome de Down 3- Síndrome de deficiência da adesão de leucócitos 4- Síndrome de Papillon Lefèvre 5- Síndrome de Chediak Higashi 6- Histiocitose 7- Doença de armazenamento do glicogénio 8- Agranulocitose genética infantil 9- Síndrome de Cohen 10- Síndrome de Ehlers Danlos (tipos IV e VIII) 11- Hipofosfatasia 12- Outros c) Nenhuma outra especificada 4- Doenças periodontais necrosantes <ul style="list-style-type: none"> a) Gingivite ulcerativa necrosante (GUN) b) Periodontite ulcerativa necrosante (PUN) 5- Abscessos Periodontais <ul style="list-style-type: none"> a) Abscesso gengival b) Abscesso Periodontal c) Abscesso Pericoronar 	<ul style="list-style-type: none"> 1- Recessão gengival <ul style="list-style-type: none"> a) Superfície vestibular ou lingual b. Interproximal (papilar) 2- Perda de gengiva queratinizada 3- Vestíbulo pouco profundo 4- Freio anormal / posição muscular 5- Crescimento/ Excesso Gengival <ul style="list-style-type: none"> a) Pseudobolsa b) Margem gengival inconsistente c) Exposição gengival excessiva d) Hiperplasia gengival c) Deformidades e condições mucogengivais em áreas edentulas <ul style="list-style-type: none"> 1- Deficiência vertical e / ou horizontal 2- Falta de gengiva / tecido queratinizado 3- Aumento gengival / Tecido mole 4- Freio anormal / posição muscular 5- Vestíbulo pouco profundo 6- Cor anormal d) Trauma <ul style="list-style-type: none"> 1- Trauma oclusal primário 2- Trauma oclusal secundário
--	---

(Adaptado de Armitage (1999))

Tabela 1 e 2- Classificação da Doença periodontal segundo Armitage (1999).

Observações a ter em conta nas Periodontites crónicas e agressivas:

I) São consideradas localizada quando os locais afectados são <30% e generalizada > 30% (Armitage, 1999).

II) A severidade é fundamentada quanto à perda de inserção podendo ser leve: 1 ou 2 mm, moderada: 3 ou 4mm e severa \geq 5mm (Armitage, 1999).

ANEXO 2

Estudios consultados

ANEXO 2. APLICABILIDADE DO ÁCIDO HIALURÓNICO NO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA GENGIVITE

Autor	Objetivo de estudo	Tipo de estudo	Amostra	Grupo de estudo	Variáveis estudadas	Resultados	Conclusões	Comentários
Vangelisti e tal. (1997)	Determinar o efeito anti-inflamatório do AH. no tratamento tópico de inflamações gengivais.	Ensaio clínico preliminar.	<ul style="list-style-type: none"> • 10 pacientes (5 masculinos + 5 femininos) com diferentes graus da doença periodontal entre os 16 anos (min) e os 54 anos (máx); 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 casos com infecção gengival marginal; • 4 casos de infecção gengival 7 dias após cirurgia periodontalg engival. 	<ul style="list-style-type: none"> • Índice gengival (IG) 	<ul style="list-style-type: none"> • 8 dos 10 pacientes tiveram melhorias dos sintomas nos 2 primeiros dias; • 2 casos tiveram melhorias nos sintomas nos 4 primeiros dias; • Sinal clínico de cicatrização entre 2-10 dias (média 6,6 dias ± 2,19 D.P.); • 5-7 dias para as situações de cirurgia periodontal. 	<ul style="list-style-type: none"> • AH parece ter criado uma rápida cicatrização nos locais de inflamação gengival em quase todos os pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Amostra pequena; • Sem grupo placebo; Apenas baseado em sinais clínicos.

Jentsch et al. (2003)	Avaliar o efeito do AH. no tratamento da Gengivite induzida por placa.	Estudo clínico randomizado, duplamente cego.	50 homens com Gengivite induzida por placa com média de idades 29,9±10,5 anos.	<p><u>Grupo 1:</u> gel com 0,2 % de AH.</p> <p><u>Grupo 2:</u> gel placebo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de placa de Tureski; • Índice de hemorragia papilar; • Variáveis de fluido crevicular no local (peroxidase A e B e lisozima); • Todas as variáveis foram observadas na <i>baseline</i> aos 4, 7, 14 e 21 dias. 	<ul style="list-style-type: none"> • O grupo 1 (AH.) mostrou melhoras aos índices de placa a partir do dia 4 (P=0,011) e melhoras no índice de hemorragia pailar a partir do dia 7 (P=0,011), comparado com o grupo 2; • As variáveis do fluido crevicular também melhoraram no grupo 1; • Todos os locais estudados para a peroxidase tiveram uma diminuição significativa (176,72-128,75 e 188,74-128,75 U/L) e atividade das lisozimas (1,27-0,27 e 1,30-0,33 mg/L) após os 7, 14 e 21 dias (P entre 0,034 e <0,001), enquanto que no grupo 2 apenas um local mostrou uma diminuição significativa para a lisozima (1,74-0,75 mg/L) após o 7º e 21º dia (P=0,048 e 0,025). 	<ul style="list-style-type: none"> • Os índices de placa proximal e de Turesky melhoraram significativamente no grupo 1; • O índice de hemorragia papilar reduziu nos 2 grupos logo a partir do 4º dia. No entanto começam a notar-se diferenças a partir do 7º dia, onde os melhores resultados estão associados ao grupo 1. • A atividade da peroxidase e da lisozima reduziram significativamente apenas no grupo 1. 	Os resultados obtidos neste estudo parecem ser o resultado das propriedades biológicas que o AH. apresenta (anti-inflamatório e antiedematoso).
-----------------------	--	--	--	---	--	---	--	---

Pistorius et al. (2005)	Determinar a eficácia da aplicação tópica de AH. no tratamento da Gengivite.	Estudo randomizado.	60 pacientes (30 homens + 30 mulheres) não fumadores com as idades $32,3 \pm 10,6$ anos.	<p><u>Grupo teste:</u> grupo do AH. (spray) com 20 mulheres e 29 homens;</p> <p><u>Grupo controle:</u> 10 mulheres e 10 homens.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de hemorragia no sulco gengival (IHS); • Índice de placa proximal (IPP); • Índice de hemorragia papilar (IHP); • Fluido crevicular gengival (FCG); • Foram observadas na base line (T1), após 3 dias (T2) e aos 7 dias (T3). 	<ul style="list-style-type: none"> • Os valores de IPP mantiveram-se semelhantes entre o grupo teste e o controlo durante o 1º semestre ($83,8 \pm 18,6\%$ no grupo teste e $80,4 \pm 23,1\%$ no grupo controlo); • Os valores de IHS foram de $72,9 \pm 19,5\%$ em T1, $50,3 \pm 21,1\%$ em T2 e $40,7 \pm 23,0\%$ em T3; • De T1 a T2 a redução foi de $22,5\%$ e de T1 a T3 foi de $32,2\%$. As alterações observadas no grupo teste foram estatisticamente diferentes do grupo controlo ($P < 0,0001$); • Os valores de IHS no grupo controlo foram de $68,0 \pm 21,9\%$ em T1, $60,4 \pm 23,5\%$ em T2 e $61,4 \pm 20,6\%$ em T3 mantendo-se estáveis; • O IHP no grupo teste também diminuiu significativamente. Os valores obtidos foram 1,6 em T1, 1,0 em T2, 0,7 em T3; • A diferença de T1 para T2 foi de 0,5 graus e de T1 para T3 foi de 0,8 graus ($P < 0,0001$); • Contrariamente, os valores de IHG no grupo controlo foram insignificantes (T1:1,3; T2:1,2; T3:1,3); • Os valores de FCG demonstram uma alteração significativa no grupo teste. No intervalo entre T1 e T2 os valores caíram de 16,3 para 11,8 e em T3 para 7,9. Os valores no grupo controlo mantiveram-se semelhantes desde o início. 	Os resultados foram bastante satisfatórios para os parâmetros IHP, IHS e FCG no grupo teste que utilizou o AH como spray ao contrário do grupo controlo em que os valores praticamente se mantiveram inalterados.	O AH na forma tópica (spray) parece surtir efeitos anti-inflamatórios como adjuvante no tratamento da gengivite.
-------------------------	--	---------------------	--	---	---	---	---	--

Avaliar a eficácia terapêutica de AH a 0,2% (gel) como adjuvante à raspagem na Gengivite.	Estudo randomizado.	50 pacientes de ambos os sexos com idades entre os 15-40 anos com Gengivite induzida por placa.	<p><u>Grupo I</u> (25 pacientes): raspagem + 0,2% de AH.</p> <p><u>Grupo II</u> (25 pacientes): Raspagem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de placa (IP); • Índice gengival (IG); • Índice de hemorragia papilar (IHP) observado na <i>baseline</i>, na 1ª, 2ª e 4ª semana. 	<p>ÍNDICE DE PLACA:</p> <p><u>Grupo 1:</u> <i>Baseline:</i> 2,99±0,37; 1ª semana: 2,58±0,58; 2ª semana: 2,53±0,56; 4ª semana: 2,30±0,36;</p> <p><u>Grupo 2:</u> <i>Baseline:</i> 3,16±0,42; 1ª semana: 2,38±0,40; 2ª semana: 2,19±0,54; 4ª semana: 2,30±0,36;</p> <p>Entre os grupos 1 e 2 não houve alterações significativas.</p> <p>ÍNDICE GENGIVAL:</p> <p><u>Grupo 1:</u> <i>Baseline:</i> 1,15±0,16; 2ª semana: 1,12±0,19; 4ª semana: 1,13±0,20;</p> <p><u>Grupo 2:</u> <i>Baseline:</i> 1,51±0,24; 1ª semana: 0,98±0,23; 2ª semana: 0,97±0,29; 4ª semana: 0,85±0,17;</p> <p>Só na 4ª semana houve diferença significativa entre o grupo 1 e o grupo 2 (P=0,001).</p> <p>ÍNDICE DE HEMORRAGIA PAPILAR:</p> <p><u>Grupo 1:</u> <i>baseline:</i> 1,81±0,32; 1ª semana: 1,22±0,22; 2ª semana: 1,24±0,27; 4ª semana: 1,22±0,31;</p> <p><u>Grupo 2:</u> <i>baseline:</i> 1,77±0,53; 1ª semana: 0,94±0,27; 2ª semana: 0,92±0,22; 4ª semana: 0,83±0,24;</p> <p>Apenas na 4ª semana houve uma diferença significativa entre o grupo 1 e 2 (P=0,001).</p>	De acordo com este estudo, a raspagem parece ser mais eficaz que raspagem e a aplicação de de gel de AH a 0,2% partir da 4ª semana, sendo até então estatisticamente semelhantes.	Provavelmente o período de <i>follow-up</i> deveria ser maior pois só na última avaliação é que começaram a haver diferenças entre os grupos.
---	---------------------	---	---	---	---	---	---

Pagnacco et al. (1997)	Comparar a eficácia de um gel de AH. de alto peso molecular contra um placebo no tratamento da Gengivite.	Estudo clínico duplamente cego.	60 pessoas entre os 8-35 anos.	AH. – 30 pessoas; placebo – 30 pessoas.	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de placa proximal (IPP); • Índice de hemorragia do sulco (IHS); • Avaliadas na 1ª visita, 2ª visita (2 semanas) e 3ª visita (4 semanas depois). 	<ul style="list-style-type: none"> • O IPP nos 2 grupos apresentou uma redução significativa (P <0,001), no entanto, entre grupos, não houve uma diferença significativa; • O IHS em ambos os grupos apresentou uma diminuição significativa (P <0,001) na 1ª visita, à 2ª semana e à 4ª semana a redução do IHS foi ainda mais acentuada (P <0,001), no entanto, esses valores são favoráveis no grupo do AH. 	A aplicação do AH. parece surtir efeito no IHS.	O efeito anti-inflamatório do AH é provado positivamente na avaliação do parâmetro IHS.
Sapna e Vandana (2011)	Avaliação do efeito anti-inflamatório de 0,2% de AH. apenas ou como adjuvante na terapia mecânica da Gengivite.	Estudo cego randomizado.	28 pacientes entre os 18 e 35 anos com Gengivite induzido por placa.	<p><u>Grupo controle:</u> Destartarização</p> <p><u>Grupo I:</u> Destartarização + aplicação tópica de gel de AH.</p> <p><u>Grupo II:</u> aplicação tópica de AH.</p> <p><u>Grupo III:</u> aplicação tópica + intrasulcular de gel de AH.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de placa (IP); • Índice gengival (IG); • Índice de hemorragia gengival (IHG) observado na <i>baseline</i> 7, 14 e 21 dias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Na comparação entre grupos destartarização + aplicação tópica de gel foi a que demonstrou maior redução nos parâmetros clínicos (58%, 59% e 73% para o IP, IG, e IHG respectivamente); • Em seguida a destartarização (47%, 48% e 69% para o IP, IG e IHG respectivamente), posteriormente a aplicação tópica e intrasulcular do gel de AH. (41%, 44% e 62% para o IP, IG e IHG respectivamente); • Por fim a aplicação tópica (33%, 36%, 52% para o IP, IG e IHG respectivamente); • Desde a <i>baseline</i> até ao dia 21 a redução na inflamação foi maior no grupo destartarização + aplicação tópica de AH. (50%), seguido pelo grupo da destartarização (44%), a aplicação tópica + Intrasulcular de AH. teve redução de (33, 34%) e a aplicação tópica apenas com uma redução de 16,67%. 	<ul style="list-style-type: none"> • De acordo com os parâmetros clínicos deste estudo obteve-se mais sucesso 1º no grupo destartarização + gel tópico; 2º destartarização apenas; 3º combinação de gel tópico + intrasulcular; 4º aplicação tópica do gel de AH. 	O AH parece apresentar resultados bastante positivos como adjuvante à destartarização no tratamento de gengivite.
<p>Legenda: D.P. – desvio padrão; AH- ácido hialurônico; DP- doença periodontal; U-unidades; L-litro; mg-miligramas; P= significância;</p>								

ANEXO 2. APLICABILIDADE DO ÁCIDO HIALURÓNICO NO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA PERIODONTITE

Autor	Objetivo de estudo	Tipo de estudo	Amostra	Grupo de estudo	Variáveis estudadas	Resultados	Conclusões	Comentários
Koshal et al. (2007)	Determinar os benefícios clínicos da aplicação de AH como adjuvante no tratamento periodontal não cirúrgico.	Estudo randomizado.	52 pacientes com Periodontia crónica e com bolsas periodontais ≥ 4 mm.	<u>Grupo placebo (RAR); Grupo teste (RAR +AH)</u>	Hemorragia à sondagem (HS); <ul style="list-style-type: none"> • Profundidade de sondagem (PS); • Avaliadas na <i>baseline</i> e aos 3 meses. 	<u>HS:</u> <ul style="list-style-type: none"> • O grupo placebo diminuiu 24,6 % enquanto que o grupo teste diminuiu 59,05%, demonstrando um grande nível de significância (P <0,0005). <u>PS:</u> <ul style="list-style-type: none"> • No grupo placebo os resultados foram a diminuição de 18,43 % vs 32,39% no grupo teste. Neste parâmetro clínico o nível de significância foi de P=0,0027. 	Ambos os parâmetros estudados parecem ter tido uma diminuição significativa se o AH for aplicado como adjuvante à RAR.	A avaliação de dois parâmetros por este estudo não é o suficiente para atestar o AH como adjuvante no tratamento não cirúrgico da Periodontite.
Engström et al. (2001)	Investigar o efeito anti-inflamatório e o efeito de regeneração óssea no tratamento cirúrgico e não cirúrgico.	Estudo clínico randomizado.	15 pacientes com Periodontite crónica.	<u>Grupo cirúrgico (n=6):</u> - AH (teste) - Controlo <ul style="list-style-type: none"> • Com bolsas ≥ 6; • A. H administrado após cirurgia; <u>Grupo não cirúrgico (n=9):</u> - Teste (AH+RAR); - Controlo <ul style="list-style-type: none"> • Com bolsas periodontais ≥ 5mm; 	<ul style="list-style-type: none"> • Densidade do osso alveolar; • Hemorragia à sondagem (IHS); • Profundidade de sondagem (PS); • Índice de placa (IP); • Fluido crevicular gengival (FCG); • Foram avaliados na <i>baseline</i>, aos 15 dias, 1 mês, 3, 6 e 12 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> • No grupo cirúrgico e com aplicação de AH, a densidade do osso aumentou 0,5mm contrariamente ao grupo controlo em que houve uma perda de 0,4 mm. Aos 12 meses os resultados são favoráveis ao grupo teste (P <0,05). No grupo não cirúrgico a densidade óssea diminuiu 0,25 mm no grupo teste e 0,75 mm no grupo controlo. • A resposta inflamatória avaliada pelos níveis de prostaglandina E2, factor de complemento3, e imunoglobulina G, tanto no grupo cirúrgico como não cirúrgico foi semelhante, não havendo diferenças estatísticas. <p>Por fim dos parâmetros clínicos a estudo, só a PS obteve resultados favoráveis quer no grupo cirúrgico, como no não cirúrgico diminuindo entre 2,5-4,1 mm.</p>	O aumento da densidade óssea no grupo cirúrgico + aplicação de AH parece estar associado às propriedades osteocondutoras do AH.	A amostra é muito pequena. Seria necessário aumentá-la para perceber melhor a função do AH nos parâmetros em estudo tanto no grupo cirúrgico como não cirúrgico.

Pilloni et al. (2011)	Avaliação da eficácia do AH nos parâmetros clínicos periodontais	Estudo clínico randomizado e controlado.	19 pacientes com Periodontite crónica (10 homens e 9 mulheres) com idades entre os 20-75 anos.	<p><u>Grupo teste</u> : RAR + gel de AH.</p> <p><u>Grupo controlo</u> Higiene oral apenas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia à sondagem (HS); • Nível de inserção clínico (NIC); • Profundidade de Sondagem (PS); • Índice de Placa (IP); • Índice gengival (IG); • Foram avaliadas na <i>baseline</i>, aos 7, 14 e 21 dias depois. 	<p><u>HS:</u></p> <p><u>Grupo teste:</u> <i>Baseline:</i> 39,6±29,6%; 1ª semana: 20,8 ± 16,7%; 21 dias após: 2,9±4,3% (diminuiu 92,7%)</p> <p><u>Grupo controlo:</u> <i>Baseline:</i> 31,1±21,2%; 1ª semana: 22,9 ±16,3%; 21 dias depois: 7,1 ±6,8%</p> <p><u>NIC:</u></p> <p>Após 21 dias tanto o grupo teste como o grupo controlo tinham respectivamente 1,9±0,8 e 2,0±0,4 não sendo significativa esta diferença;</p> <p><u>PS:</u></p> <p><i>Baseline:</i> os valores eram semelhantes nos dois grupos (3,3± 0,6); 1ª semana: o índice diminuiu nos dois grupos, mas foi no grupo teste que teve uma maior descida (2,8±0,6 vs3,1±0,6). Após o tratamento a diferença manteve-se significativamente a favor do grupo teste (P <0,01).</p> <p><u>IP:</u></p> <p><i>Baseline:</i> os dois grupos tiveram resultados semelhantes (37,06±20,6%) O índice diminuiu durante o tratamento em ambos os grupos, além do grupo teste ter melhores resultados, não foi significativa a diferença. 21 dias depois: o grupo teste apresentou uma descida significativa contra o grupo controlo sendo respectivamente 4,6±4,3 % e 8,1±9,1%.</p> <p><u>IG:</u></p>	Os parâmetros clínicos periodontais HS, PS e IG parecem ter uma redução significativa na presença de AH aplicado após RAR.	Tanto o NIC como o IP necessitavam de ser avaliados com um <i>follow-up</i> maior pois só no dia 21 é que se começavam a observar diferenças entre os dois grupos e a favor do AH.
-----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>Baseline: os resultados foram semelhantes ($20,0 \pm 18,8\%$ no grupo teste e $21,0 \pm 14,3$ no grupo controle);</p> <p>1ª semana: nos grupos teste e controle os resultados foram respetivamente $4,5 \pm 6,6\%$ e $10,2 \pm 11,2\%$, ainda assim não houve diferenças estatísticas entre os dois grupos.</p> <p>2ª e 3ª semanas: os resultados foram significativos a favor do grupo teste ($P < 0,01$).</p> <p>21 dias depois: a redução no grupo teste foi de $96,5\%$ e no grupo controle foi de 79%. O resultado foi a favor do grupo teste.</p>		
Violant et al. (2008)	Avaliação do efeito do gel de AH a $0,8\%$ como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico.	Estudo randomizado.	4 pacientes com Periodontite crónica.	<p><u>Grupo experimental</u> (RAR + AH.);</p> <p><u>grupo controle</u> (RAR).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de hemorragia (IH); • Índice de placa (IP); • Profundidade de sondagem (PS); • Nível de inserção clínico (NIC); • Uso de tabaco. 	<ul style="list-style-type: none"> • A diminuição da PS foi observada entre a <i>baseline</i> e o fim do tratamento foi de $1,07 \pm 0,1$ mm no grupo experimental e de $0,55 \pm 0,05$ mm no grupo controle; • A máxima redução na PS foi observada entre a <i>baseline</i> e a segunda visita onde os resultados para o grupo experimental e o grupo controle foi de $1,83 \pm 0,37$ mm e de $0,9 \pm 0,37$ mm respetivamente. O nível de significância foi de $P < 0,05$. • A recessão gengival manteve-se constante durante o <i>follow-up</i> no grupo experimental e controle, aumentando um pouco no grupo controle, mas sem significado ($P > 0,05$). • A HS reduziu significativamente nos grupos experimental e com diminuição de 22% seguido do grupo controle com a redução de 12%; <p>A diminuição foi maior em pacientes não fumadores do que nos indivíduos fumadores ($19,84\%$, vs. $1,26\%$) respetivamente, com uma diferença significativa estatisticamente ($P < 0,05$).</p>	O AH. parece obter resultados positivos nos parâmetros clínicos, IH e profundidade de sondagem. Assim, pode-se considerar neste estudo que o AH funciona como um bom meio adjuvante juntamente com a RAR.	A amostra é de tal forma pequena que os resultados deste estudo não podem ser extrapolados para a população em geral.

Gontiya et al. (2012)	Investigar os resultados clínicos e histologia da aplicação subgingival de 0,2% de AH. como adjuvante à RAR	Estudo clínico randomizado e controlado.	26 pacientes com Periodontite crónica com bolsas periodontais ≥ 5 mm entre os 25-55 anos.	<p><u>Grupo experimental:</u> (AH+ RAR.);</p> <p><u>Grupo controlo:</u> (RAR apenas).</p> <p>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Índice gengival (IG); • Índice de hemorragia (IH); • Profundidade de sondagem (PS); • Nível de inserção clínica (NIC); • Avaliação histológica <p>Avaliados na <i>baseline</i>, na 4ª, 6ª e 12ª semana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O IG na <i>baseline</i> dos 2 grupos demonstrou diferenças insignificantes ($P > 0,05$). Às 12 semanas o grupo controlo tinha como valores $1,19 \pm 0,24$ enquanto que no grupo experimental foi de $0,89 \pm 0,21$. As diferenças nos níveis de GI foram significativas ($P < 0,01$). • O IH tanto no grupo controlo como no grupo experimental obteve resultados semelhantes (1,00 nos dois grupos) ($P > 0,05$). Às 12 semanas o grupo o grupo controlo apresentou $0,21 \pm 0,21$ e o grupo experimental obteve $0,02 \pm 0,07$. A diferença a nível dos valores de IH tiveram significado estatístico ($P < 0,01$). • No grupo controlo, o PS foi de $6,42 \pm 0,44$ e no experimental foi de $6,57 \pm 0,45$, resultando numa ausência estatística de efeito ($P > 0,05$). Às 12 semanas, os valores foram $4,94 \pm 0,26$ e de $4,82 \pm 0,32$ respetivamente no grupo controlo e experimental. A ausência de significância foi observada ($P > 0,05$). • O NIC no grupo controlo foi estatisticamente significativo relativamente ao grupo experimental ($8,56 \pm 0,41$ vs $8,91 \pm 0,41$ com $P < 0,05$). Às 12 semanas, apesar do grupo controlo apresentar $7,64 \pm 0,53$ e o grupo experimental apresentar $7,60 \pm 0,59$ não foram observadas diferenças estatísticas ($P > 0,05$). • O número de locais com menos infiltrado inflamatório foi maior nos locais que receberam tratamento experimental. No entanto não foi encontrada nenhuma relação estatística entre o gradiente histológico e os locais que receberam o tratamento com AH. ($P > 0,05$). 	O efeito do AH. como adjuvante à RAR parece surtir efeito no IG, IH, no entanto, no PS e no NIC não é observado resultados positivos do AH.	Pelos resultados obtidos, o AH. só parece intervir positivamente nos parâmetros gengivais e não nos periodontais. Talvez um <i>follow-up</i> mais prolongado pudesse resultar em observações diferentes.
-----------------------	---	--	--	--	---	---	---	--

Johansen et al. (2009)	Avaliar o efeito do gel de AH. usado como adjuvante no tratamento da Periodontite crónica.	Ensaio clínico randomizado.	12 pacientes com idades compreendidas entre 42 e 63 anos com Periodontite crónica	<u>Grupo controlo:</u> RAR; <u>Grupo teste:</u> RAR+gel de AH.	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de placa (IP); • Índice de hemorragia à sondagem (IHS); • Profundidade de sondagem (PS); • Nível de inserção clínico (NIC); • Avaliadas na <i>baseline</i>, 1^a, 4^a e 12^a semana. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os níveis de IP na <i>baseline</i> e nos restantes intervalos demonstraram haver a redução no grupo teste ($P < 0,01$) e controlo ($P < 0,01$) no entanto, não há diferenças estatísticas entre eles; • Os resultados do IHS na <i>baseline</i> e nos intervalos seguintes mostram que uma redução dos níveis do IHS às 12 semanas ($P < 0,01$). Se comparados os grupos usando o teste não paramétrico de Wilcoxon, os níveis do IHS são estatisticamente mais baixos no grupo teste do que no grupo controlo ($P < 0,05$); • A redução na PS entre a <i>baseline</i> e as 12 semanas é estatisticamente maior para o grupo teste do que para o grupo controlo ($1,0 \pm 0,3\text{mm}$ vs $0,8 \pm 0,2\text{mm}$) ($P < 0,05$); • Na avaliação do NIC não existem diferenças significativas entre os 2 grupos ($P > 0,05$). 	O AH. apresenta resultados favoráveis como adjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico nas variáveis IHS e PS.	A amostra é muito reduzida pelo que para melhor esclarecer os resultados seria necessário, além de aumentar o número da amostra, aumentar também o <i>follow-up</i> .
------------------------	--	-----------------------------	---	---	--	---	--	---

Eick et al. (2013)	Determinar o efeito nas variáveis clínicas, nas bactérias periodontopatogénicas e na resposta imune local ao uso de AH. a 0,8% durante a RAR e 0,2% de AH. em gel após RAR.	Estudo clínico randomizado.	42 pacientes com Periodontite crónica, com PS \geq 5mm.	<u>Grupo controlo (21 pacientes):</u> RAR; <u>Grupo teste(21 pacientes):</u> RAR+AH. em gel.	<ul style="list-style-type: none"> • Nível de inserção clínica (NIC); • Índices de placa (IP); • Biofilme subgingival; • Fluido crevicular subgingival (FCG); • Elastase dos neutrófilos (EN); • Mieloperoxidase (MPO); • Profundidade de sondagem • Avaliados na baseline, aos 3 e 6 meses.. 	<ul style="list-style-type: none"> • PS e NIC foram considerados reduzidos em ambos os grupos (P <0,001). As alterações na PS e a redução do número de bolsas com PS \geq5 foi significativamente maior no grupo teste após 3 meses (P=0,014 a 0,021) e aos 6 meses (P=0,046 e 0,045). 6 meses após RAR, as contagens de <i>Treponema denticola</i> foram reduzido nos 2 grupos (ambos P=0,043), assim como em <i>Campylobacter rectus</i> apenas no grupo teste (P=0,028). <i>Prevotella intermedia</i> e <i>P. gingivalis</i> aumentaram no grupo controlo. • Não foram detetadas diferenças entre os níveis de EN e MPO nos dois grupos. Não foram detetadas diferenças entre os níveis de IHS, NIC e IP em ambos os grupos. 	A aplicação de AH ao mesmo tempo da RAR parece ter efeitos positivos na redução da PS, além disso, os níveis das bactérias <i>Treponema denticola</i> e <i>Campylobacter rectus</i> parecem estar reduzidas no grupo teste.	<ul style="list-style-type: none"> • As bactérias <i>T. denticola</i> e <i>C. rectus</i> possivelmente viram as suas quantidades diminuídas no grupo teste pelo efeito bacteriostático do AH. • AH. demonstra ser um bom adjuvante à RAR.
Xu et al. (2004)	Avaliar os efeitos microbiológicos e clínicos da aplicação tópica do AH. como adjuvante à RAR em pacientes com Periodontite crónica.	Estudo clínico randomizado.	20 pacientes com Periodontite crónica com bolsas com PS > 5mm.	<u>Grupo teste:</u> RAR+AH. <u>Grupo controlo:</u> RAR.	<ul style="list-style-type: none"> • Fluido crevicular gengival (FCG); • Nível de inserção clínica (NIC); • Profundidade de sondagem (PS). <p>Foram avaliados na baseline, ao 1º, 2º, 3º, 4, 5º, 6º e 12º mês.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Não foram observadas diferenças clínicas e microbiologicamente entre o grupo controlo e o grupo teste apesar de terem diminuído os valores nos dois grupos; • Apenas o FCG foi afetado pelo uso de AH., havendo uma rápida redução dos seus níveis no grupo teste. 	O AH através do seu poder anti-inflamatório diminui os níveis de FCG.	<ul style="list-style-type: none"> • Ao contrário do que seria de esperado, o AH. não demonstrou efeito bacteriostático nos periodontopatogénios; • Não houve melhoria dos parâmetros clínicos contrariando os resultados de outros estudos.