

UNIVERSIDADE ANHANGUERA DE SÃO PAULO
Programa de Pós Graduação em Biomateriais

RAFAEL ALEIXO CORVELONI

**Efeito do ácido hialurônico associado a
enxerto ósseo na velocidade de neoformação
óssea pós-exodontia.**

**SÃO PAULO
2016**

RAFAEL ALEIXO CORVELONI

**Efeito do ácido hialurônico associado a
enxerto ósseo na velocidade de neoformação
óssea pós-exodontia.**

Dissertação apresentada a
Universidade Anhanguera de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Biomateriais
Orientação: Dra. Roberta Caroline
Bruschi Alonso

**SÃO PAULO
2016**

Ficha Catalográfica elaborada por:
Bibliotecária Roselaine R. de Bastos Novato CRB/8 9676

C854e

Corveloni, Rafael Aleixo

Efeito do ácido hialurônico associado a enxerto ósseo na velocidade de neoformação óssea pós-exodontia. / Rafael Aleixo Corveloni. – São Paulo, 2016.

59 f.: il.; 30 cm

Dissertação (Mestrado Biomateriais em odontologia) – Coordenadoria de Pós-graduação - Universidade Anhanguera de São Paulo, 2016.

Orientadora: Profa. Dra. Roberta Caroline Bruschi Alonso

1. Ácido hialurônico. 2. Matriz óssea bovina. 3. Neoformação óssea.
4. Tomografia computadorizada Cone beam I. Título. II. Universidade Anhanguera de São Paulo.

CDD 612.39

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

A Universidade Anhanguera, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior.

A minha orientadora Profa. Dra. Roberta Caroline Bruschi Alonso, pelo suporte, incentivo e suas correções.

Aos meus pais e irmãos, pelo apoio incondicional, pela gratidão, o amor, admiração e por estar ao meu lado nesta jornada.

A minha companheira Simone Puopolo Fogo, com amor, presença incansável e apoio ao longo deste mestrado.

A todos aqueles que me ajudaram direta e indiretamente a concluir este trabalho, professores, orientadores e aos verdadeiros amigos feitos ao longo deste curso.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do ácido hialurônico associado a enxerto ósseo na velocidade de neoformação óssea pós-exodontia e na incidência de complicações pós-operatórias. Para tanto, foram selecionados pacientes que apresentavam terceiros molares inferiores inclusos com indicação de extração. Os dentes foram extraídos e os alvéolos foram aleatoriamente distribuídos em 3 grupos (n=19) de acordo com o material de preenchimento do alvéolo pós-cirúrgico (G1 - Controle - nenhum preenchimento; G2 - Preenchimento com matriz óssea bovina Lumina-Bone; G3 - Preenchimento com matriz óssea bovina Lumina-Bone associada ao ácido hialurônico). A taxa de preenchimento ósseo dos alvéolos foi determinada através de Tomografia Computadorizada Cone-Beam pela avaliação da característica do osso medular na região do alvéolo. As tomadas tomográficas foram realizadas 7, 30 e 60 dias após a extração. Adicionalmente, a incidência de complicações pós-operatórias, incluindo: dor, edema, hematomas, hemorragia, infecções, fraturas foi determinada. Os dados foram submetidos à análise de variância e Teste de Tukey (nível de significância de 5%). Observou-se que independente do tempo de avaliação a taxa de preenchimento ósseo do alvéolo é significativamente superior para G3 (matriz óssea + ácido hialurônico). Quando se utiliza apenas a matriz bovina (G2), a taxa de preenchimento do alvéolo é intermediária, sendo superior ao grupo controle (G1) e inferior a G3. O grupo controle (G1) foi o que apresentou a menor taxa de preenchimento do alvéolo, sendo significativamente inferior aos demais, tanto em 30 quanto em 60 dias. Nenhuma complicação pós-operat Conclui-se que a associação do ácido hialurônico ao enxerto ósseo bovino aumenta a velocidade de neoformação óssea quando comparado ao uso apenas de enxerto ósseo bovino e com a cicatrização alveolar padrão, sem a utilização de nenhum biomaterial.

Entretanto, o uso ácido hialurônico não afeta a incidência de complicações pós-exodontia.

Palavras-chave: Ácido hialurônico, Matriz óssea bovina, Neoformação óssea, Tomografia computadorizada Cone beam

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effect of hyaluronic acid associated with bone graft in bone formation rate post-extraction and in the incidence of postoperative complications. Patients who had extraction indicated included lower third-molars were selected. The teeth were extracted and alveoli were randomly distributed into 3 groups (n = 19) according to the material used to alveolus filling (G1 - Control - no filling; G2 - Filling with bovine bone matrix Lumina-Bone; G3 - Filling with bovine bone matrix Lumina-bone associated with hyaluronic acid). The bone filling rate was determined by CT Cone Beam, assessing the characteristic of medullary bone in the alveolus. CT were carried out 7, 30 and 60 days after extraction. Additionally, the incidence of postoperative complications including pain, swelling, bruising, bleeding, infection, fractures, was determined. The data were submitted to ANOVA and Tukey test (5% significance level). It was observed that independent of the evaluation time the bone filling rate of the alveoli is the highest for G3 (bone matrix + hyaluronic acid). When only bovine matrix was used (G2), the alveolus filling rate was intermediate, significantly higher than control group (G1), but lower the G3. The control group (G1) showed the lowest filling rate, significantly lower than the others, both in 30 and in 60 days. In conclusion, the association of hyaluronic acid with bovine bone matrix increases bone formation rate when compared to using only bovine bone matrix and the standard alveolar healing without the use of any biomaterial. However, the use of hyaluronic acid does not affect the incidence of complications after tooth extraction.

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DE LITERATURA	05
2.1. Tecido Ósseo	05
2.2. Abordagens clínicas atuais para aumentar a regeneração óssea	08
2.3. Substitutos ósseos aplicados a neoformação óssea	09
2.3.1. Matriz óssea bovina	10
2.4. Ácido Hialurônico	12
3. PROPOSIÇÃO	16
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
4.1. Desenho do Estudo	17
4.2. Seleção dos pacientes	17
4.2.1. Critérios de Inclusão	17
4.2.2. Critérios de Exclusão	18
4.3. Técnica cirúrgica	18
4.4. Forma de avaliação	24
4.5. Análise estatística	26
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSSÃO	32
7. CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1. INTRODUÇÃO

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo especializado, vascularizado e dinâmico, que se modifica ao longo de toda a vida do indivíduo, sendo um dos tecidos que mais se remodela (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1995). Quando lesado, possui uma capacidade única de regeneração e reparação sem a presença de cicatrizes, mas em algumas situações devido ao tamanho do defeito causado, o tecido ósseo não se regenera por completo. A exodontia dentária pode ser considerada dos traumas mais comuns relacionadas à Odontologia e, muitas vezes resulta em perda de osso alveolar em decorrência da atrofia do rebordo edêntulo (CARVALHO & VASCONCELLOS, 2000). A menor quantidade de tecido ósseo nos rebordos alveolares tem sido um dos grandes desafios na recuperação estético-funcional em pacientes que tenham sofrido traumatismos dento-alveolares, extrações dentárias, ausência dentária congênita, patologias que envolvam maxila e mandíbula, além de infecções (TOLEDO FILHO JR et al., 2001).

Atualmente, após a exodontia uma alternativa de tratamento muito utilizada é a colocação de implantes. Entretanto, para que haja sucesso na reabilitação com implantes é necessário que haja quantidade e qualidade óssea suficiente para o travamento do implante no osso alveolar. Neste sentido, diversas têm sido as tentativas de acelerar o processo de reparação óssea. A utilização de enxertos ósseos nessas áreas mostra-se como importante fator para o aumento da velocidade do processo de neoformação óssea, devido às características osteoindutoras e osteocondutoras dos enxertos (BRAGA et al., 1999).

É de conhecimento geral, na odontologia, que o padrão ouro de enxertia é o osso autógeno, particularmente o de medula óssea, devido às suas propriedades biológicas e a baixo índice de rejeição (DALAPICULA et al., 2006). De acordo com JENSEN et al., (2006), o

osso autógeno mostrou-se mais eficaz no processo de neoformação óssea quando comparado ao betafosfato-tricálcio e ao osso anorgânico bovino (matriz óssea bovina) por meio de análise histológica e histomorfométrica em porcos. Tal fato vem acrescentar a já consagrada afirmação de que o melhor material de enxertia é o osso autógeno. Contudo, nem sempre o mesmo é passível de utilização, pelas dificuldades de obtenção, proporcionando ao paciente uma extensão do trauma cirúrgico na área doadora, o que acarreta em um desconforto adicional para o paciente. Sendo assim, enxertos de matriz óssea bovina vêm sendo empregados com o objetivo de favorecer a formação óssea. A composição química dessa matriz é semelhante ao osso mineral natural e devido as suas propriedades osteocondutoras, atua como um arcabouço permitindo a neoformação de capilares, de tecido perivascular e migração de células oriundas do leito receptor, favorecendo desta forma a neoformação óssea. De acordo com Richardson et al. (1999), trata-se de um material biocompatível, que não induz resposta imune local ou sistêmica.

O ácido hialurônico é um dos componentes essenciais da matriz extracelular, é uma substância produzida naturalmente pelo organismo, presente principalmente na pele e tem como característica facilitar o transporte celular (PILLONI & BERNARD, 1992). É uma cadeia linear de polissacarídeos que existe naturalmente na matriz extracelular de tecido conjuntivo, fluido sinovial, e outros tecidos. Possui várias funções fisiológicas e estruturais, que incluem interações celulares e extracelulares, interações com fatores de crescimento, regulação da pressão osmótica e lubrificação dos tecidos. (BRANDT, 2007; CAZZANIGA, 2009) Todas essas funções ajudam na manutenção da integridade homeostática e estrutural do tecido. Pagnacco et al. (1997) apontaram que o ácido hialurônico desempenha um papel

predominante na morfogênese dos tecidos, migração, diferenciação, e adesão celular.

Diversos estudos sobre as propriedades físico-químicas do ácido hialurônico e seu papel fisiológico em seres humanos têm demonstrado que este é um biomaterial ideal para aplicações cosméticas (ex. hidratantes), medicinais (ex. rejuvenescimento facial) e farmacêuticas (ex. osteoartrite avançada) (PRICE et al., 2005; BANSAL et al., 2010; SLEVIN et al., 2002). No campo da odontologia, o ácido hialurônico vem sendo utilizado para preenchimento de papila gengival (SADAT-MANSOURI et al., 2013) e em casos de disfunção têmporo-mandibular considerada uma boa alternativa no reestabelecimento funcional da articulação têmporo-mandibular em curto prazo de tempo em pacientes com alterações internas refratárias a tratamentos conservadores (MENDES, 2012). Adicionalmente, o ácido hialurônico tem demonstrado efeitos anti-inflamatórios e anti-bacterianos no tratamento de algumas doenças periodontais (GOCMEN et al., 2015).

Neste contexto, considerando suas propriedades biológicas, verifica-se que a associação do ácido hialurônico a enxertos ósseos poderia ser vantajosa no que se refere à neoformação óssea após extração dental, entretanto não há estudos comprovando sua eficácia para esta aplicação. Outro aspecto a ser considerado relaciona-se à incidência de complicações pós-cirúrgicas. No pós-cirúrgico de exodontias, é comum observar algumas complicações tais como dor, edema, hematomas, hemorragia e infecções. (SIMÕES et al., 2005). Considerando que estas complicações são decorrentes de problemas na estabilização do coágulo e da cicatrização do tecido (MARZOLA, 2009), o ácido hialurônico também poderia ter efeito na redução destas complicações. Considerando essa gama de possibilidades, é importante verificar o efeito do ácido hialurônico na neoformação óssea e seus efeitos diante dos traumas cirúrgicos, pois devido às

suas propriedades de cura do tecido (DAHIYA & KAMAL, 2013), o ácido hialurônico poderia ser usado como um adjuvante em uma reparação óssea. Apesar de haver bons indicativos, ainda não há comprovação científica consolidada de que o ácido hialurônico seja efetivo neste processo. Desta forma, estudos clínicos avaliando sua performance na velocidade de neoformação óssea se fazem necessários. (DAHIYA & KAMAL, 2003)

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Tecido Ósseo

De acordo com GETTY (1975), o osso é uma substância viva com vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. Ele cresce e está sujeito a doenças e quando fraturado cicatriza. Torna-se mais delgado e mais fraco pelo desuso e hipertrofia-se para suportar o peso aumentado. O tecido ósseo pode ser considerado uma forma altamente especializada de tecido conjuntivo, no qual a matriz extracelular é mineralizada conferindo-lhe rigidez e mantendo algum grau de elasticidade. Além de sua função de suporte, o osso é a maior reserva primária de cálcio do organismo, íon que participa intensamente da manutenção do pH interno do corpo, assim como da transmissão e condução do impulso elétrico em nervos e músculos, incluindo o músculo cardíaco (DEMPSTER, 1999).

A matriz óssea consiste de substâncias orgânicas, principalmente colágeno tipo I, sendo a menor parte composta por proteoglicanas e proteínas não colágenas. A porção inorgânica é basicamente constituída por sais de cálcio e fosfato na forma de cristais de hidroxiapatita (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004; LIRANI, 2004).

Macroscopicamente o osso divide-se em cortical e esponjoso. O osso cortical é denso, presente no eixo de ossos longos, em que a matriz de colágeno está organizada em forma de lamelas concêntricas, geralmente ao redor de um canal vascular central constituindo o sistema de Havers. Os canais centrais, contendo nervos e vasos sanguíneos, comunicam-se entre si e com a cavidade medular óssea através dos canais de Volkmann. A superfície óssea externa é revestida por uma membrana denominada perióstio e a superfície interna, pelo endóstio. O osso esponjoso ou trabécular apresenta

uma matriz mais porosa, organizada em trabéculas preenchidas por medula óssea vermelha, na qual há produção ativa de células sanguíneas mesenquimais, possuindo assim um metabolismo mais intenso do que o osso cortical (BETTI, 2004)

Quando fraturado ou traumatizado, o tecido ósseo sofre um processo de reparação/regeneração. A Regeneração do osso é composta por uma série bem orquestrada de eventos biológicos de indução óssea e de condução, envolvendo uma série de tipos de células. (PURICELLI et al., 2006). Entende-se como regeneração uma neogênese, ou seja, a reprodução ou reconstituição de uma parte perdida ou lesada. Para a regeneração deverá ocorrer inicialmente o reparo ósseo. Este, por definição, envolve naturalmente a restauração de tecidos lesados. A remodelação é o processo cíclico pelo qual o osso mantém um estado de equilíbrio dinâmico. Este processo envolve a reabsorção e neoformação seqüenciais de pequenas quantidades de osso num mesmo local. Morfologicamente, podem ser consideradas quatro fases fundamentais na evolução do processo de reparo alveolar: proliferação celular, desenvolvimento do tecido conjuntivo, maturação do tecido conjuntivo e diferenciação óssea ou mineralização (URIST, 1982; CARVALHO & VASCONCELLOS, 2000; OKAMOTO, 1987; CASADO et al., 1973).

As células ósseas responsáveis por esses episódios são: os osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Todas derivadas da mesma linha de células osteoprogenitoras (LIRANI, 2004). Os osteoblastos são responsáveis pela osteogênese, ou seja, pela síntese e secreção da matriz orgânica, além de armazenarem minerais e revestirem a maioria das superfícies ósseas. Quando em atividade, os osteoblastos se hipertrofiam e o núcleo (com nucléolo evidente) se desloca para a extremidade mais distante da superfície óssea (BANKS, 1992; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004). Os osteoclastos são células gigantes multinucleadas derivadas dos macrófagos e responsáveis pela

remoção do osso, processo denominado osteoclasia. (KAPLAN, 1994; LIRANI, 2004). Possuem os mecanismos celulares necessários para dissolução dos materiais ósseos e para a digestão da matriz orgânica.

A consolidação óssea é um processo extremamente complexo que pode ser dividido em três estágios principais: fase inflamatória, reparo e remodelação (BANKS, 1992; SOUSA, 2003; DYCE et al., 2004; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004). A fase inflamatória começa imediatamente após a fratura e ocorre aproximadamente nas primeiras duas a três semanas. No período de 48 horas o exudato do hematoma contém vários mediadores inflamatórios, fatores angiogênicos e do crescimento liberados pelas plaquetas, células locais, mastócitos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos (SOUSA, 2003). Os estágios de reparo após fratura ou osteotomia e sua relação com o suprimento sanguíneo são fundamentais. Os leitos circulatórios tanto medulares quanto periosteais proliferam muito, mas o sistema arterial medular representa um papel fundamental no suprimento sanguíneo para a formação do calo ósseo. O predomínio desse suprimento medular aumenta à medida que progride a fase de reparação (SOUSA, 2003). A cicatrização não ocorre sem a angiogênese, que é reconhecida como passo essencial na osteogênese, sendo que as células dos capilares possuem relação direta na formação óssea devido à sua proximidade com os osteoblastos e células osteoprogenitoras nos sítios de nova formação óssea (PELISSIER et al., 2004). A indução da formação de uma rede de capilar no início do processo de reparação é necessária para que o tecido ósseo possa ser regenerado e tenha nutrientes para seu desenvolvimento (DYCE et al., 2004; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

2.2. Abordagens clínicas atuais para aumentar a regeneração óssea

Para potencializar o processo de regeneração óssea, há atualmente uma série de métodos de tratamento disponíveis para o cirurgião. As abordagens padrão amplamente utilizadas na prática clínica para estimular ou aumentar a regeneração óssea incluem distração osteogênica, transporte ósseo e o uso de um número de diferentes métodos de enxerto ósseo, tais como enxertos homogêneos, heterogêneos, e os substitutos ósseos sintéticos (BANKS, 1992; DYCE et al., 2004).

SENDYK & SENDYK (2002) sugerem que o biomaterial utilizado como enxerto deve demonstrar: biocompatibilidade, osteocondutividade, área superficial suficiente, a fim de permitir uma adequada revascularização para o sítio ósseo do hospedeiro, alta porosidade, para ser completamente incorporado ao novo osso e moderada reabsorção, permitindo ao longo do tempo a remodelação óssea.

O enxerto ósseo é um procedimento cirúrgico comumente realizado para aumentar a regeneração óssea em uma variedade de procedimentos ortopédicos e maxilo-faciais, com o osso autógeno sendo considerado como o material de enxerto ósseo "padrão ouro", uma vez que combina todas as propriedades necessárias em um material: osteoindução (pela presença de proteínas ósseas morfogenéticas e outros fatores de crescimento), osteogênese (pela presença de células osteoprogenitoras) e osteocondução (por funcionar como scaffold) (LIRANI, 2004).

Considerando enxertos ósseos autógenos, uma variedade de sítios pode ser utilizados para a colheita de osso-enxerto, com, por exemplo, as cristas ilíacas anterior e posterior da pelve, que são os locais doadores mais comumente utilizados (LAND et al., 2000). Este

tipo de enxerto é bastante recomendável pois ao utilizar tecido do próprio paciente torna-se histocompatível e não imunogênico, reduzindo ao mínimo o risco de reações imunológicas e transmissão de infecções. No entanto, a colheita requer um procedimento cirúrgico adicional, com complicações bem documentadas e desconforto para o paciente (NIEMEYER et al., 2010). Ainda, tem como desvantagens adicionais a restrição na quantidade de osso que pode ser removida do leito doador e os custos substanciais (NIEMEYER et al., 2010).

Em função destes problemas, uma alternativa viável é a enxertia óssea alogênica, obtido a partir de cadáveres humanos ou doadores vivos. Com este tipo de enxerto, elimina-se os problemas associados com a colheita e a quantidade de material de enxerto. Suas propriedades biológicas variam, mas no geral, eles possuem atividade osteoindutora reduzida e nenhum componente celular, porque enxertos de doadores são desvitalizados via irradiação ou liofilização de processamento (FINKEMEIER, 2002). Neste caso, as questões relacionadas a reações de imunogenicidade e de rejeição estão presentes e existe a possibilidade de transmissão de infecções. Assim, substitutos ósseos foram desenvolvidos como alternativas para enxertos ósseos alógenos. Trata-se de biomateriais sintéticos ou naturais que promovem a migração, proliferação e diferenciação das células ósseas para regeneração óssea. Uma ampla variedade de biomateriais e substitutos ósseos sintéticos são atualmente utilizados como colágeno, hidroxiapatita, fosfato de b-tricálcio, cimentos de fosfato de cálcio, e cerâmica de vidro (GIANNOUDIS et al., 2005).

2.3. Substitutos ósseos aplicados a neoformação óssea

Os biomateriais foram definidos por BLITTERSWIJK (1985) como uma substância ou combinação de duas ou mais substâncias, farmacologicamente inertes, de natureza sintética ou natural, que são

utilizados para melhorar, aumentar ou substituir parcial ou integralmente tecidos e órgãos.

Mais atualmente o conceito de bioatividade foi introduzido, especialmente no que se refere a materiais utilizados na regeneração óssea. Materiais bioativos são os que apresentam ligação direta aos tecidos vivos devido aos íons, por exemplo, o Ca^{+2} e/ou PO_4^{-2} presentes nos substitutos ósseos, que favorecem uma ligação química com o tecido ósseo, o maior exemplo é a hidroxiapatita.

Dentro deste conceito, cerâmicas de fosfato de cálcio têm sido empregadas há décadas para produzir osso artificial. Existem os mono-, di-, tri- e tetra-fosfato de cálcio, além da hidroxiapatita. A estabilidade destas cerâmicas aumenta com o aumento da relação Ca/P. A Hidroxiapatita é a mais importante dentre os fosfatos de cálcio, pois é encontrada na fase mineral do tecido ósseo, é bioativa (há deposição de osso diretamente sobre sua superfície) e pode ou não ser absorvível.

2.3.1. Matriz óssea bovina

Os substitutos ósseos de origem bovina para regeneração óssea têm sido estudados desde a década de 60. Sua resistência biomecânica é similar a do osso humano e tratamentos adequados para a sua obtenção podem evitar respostas imunológicas ou inflamatórias adversas (MISCH, 2000).

Uma das limitações associada à utilização dos substitutos ósseos de origem bovina está relacionada a aspectos culturais e religiosos, além da possibilidade de transmissão de doenças. Porém, em contradição, foi demonstrada ausência de proteína no biomaterial por BENKE, et al (2001) tornando-o seguro para a utilização em humanos.

Segundo SU-GWAN et al., (2001), o Lumina-Bone é uma hidroxiapatita bovina mineral, que apresenta cristalinidade e composição química semelhante ao osso mineral natural e devido as suas propriedades osteocondutoras, atua como um arcabouço permitindo a neoformação de capilares, de tecido perivascular e migração de células oriundas do leito receptor. É biocompatível e não induz resposta imune local ou sistêmica (RICHARDSON et al., 1999).

CARVALHO & LENHARO (2002) avaliaram histologicamente o potencial de reparação óssea e osteocondução em cavidades preparadas em tíbias de ratos. Seus resultados permitiram concluir que o enxerto de hidroxiapatita mineral bovina promove reparo integral das cavidades ósseas e que os materiais não foram reabsorvidos, mostrando um íntimo contato entre o tecido ósseo neoformado com as partículas do biomaterial.

As matrizes ósseas bovinas podem ser utilizadas quando o suprimento de osso autógeno é limitado, porém, não apresentam os elementos necessários para a osteogênese e são somente osteocondutivos, sintéticos e a maior parte de seus componentes orgânicos são removidos no processo de fabricação (FERREIRA et al., 2009).

O uso de substitutos ósseos em procedimentos de enxerto ósseo podem:

- 1- Manter o espaço disponível, evitando o crescimento tecidual e o colapso da barreira (RICKERT et al., 2012);
- 2- Aumentar a osteocondução, permitindo o crescimento de células osteogênicas a partir de superfícies ósseas existentes no material enxertado (HANDSCHEL et al., 2009), estimulando osteoblastos a formarem novo osso (JANG et al., 2010), pela formação de um arcabouço poroso;

- 3- Evitar contração da ferida pela estabilização do coágulo subsequente da matriz provisória. Foi argumentado que osso bovino desproteínizado é reabsorvível, contudo, baseando-se na literatura disponível, deve-se concluir que não será totalmente reabsorvido com o tempo. Como tem um período de reabsorção relativamente longo, partículas de enxerto ainda estão presentes após quatro anos em humanos (JANG et al., 2010).

Para LEHMAN (2012), os substitutos ósseos sintéticos são recomendados por apresentarem uma boa propriedade osteocondutora, permitindo a neoformação de capilares e de tecido perivascular gerando uma boa vascularização, além de estimular a migração de células oriundas do leito receptor, facilitando também a integração no osso receptor. Sendo usado tanto isoladamente, quanto em conjunto com o osso autógeno.

2.4. Ácido Hialurônico

Em 1934, Karl Meyer e John Palmer, 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 hialurônico pelo fato de vidro, em grego, ser *hyalos* e por conter duas moléculas de açúcar em que uma se chama ácido urônico. (TORMENA, 2009)

O ácido hialurônico é um dos constituintes do grupo de polissacarídeos, presentes no tecido conjuntivo dos seres vertebrados, designados de glicosaminoglicanos. É caracterizado como o componente primordial da matriz extracelular e atuante em todos os tecidos do corpo humano. É formado por uma cadeia de dissacarídeos repetidos contendo ácido glicurônico e n-acetilglicosamina. 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. (DAHIYA & KAMAL, 2013; PRICE et al., 2005; BANSAL et al., 2010). Possui funções primordial na estrutura e na organização da matriz extracelular. Sua capacidade de hidratação concede a abertura de espaços no tecido, facilitando um processo de deslocamento celular e permitindo a sua migração (STERN, 2008).

Possui uma grande capacidade anti-inflamatória através de mecanismos moleculares de reparação tecidual e de cicatrização, além da capacidade de ativação de células inflamatórias, sendo, desta forma, capaz de desencadear uma resposta imunológica (SHIMABUKURO et al., 2011)

Na fase inflamatória, desempenha diversos papéis, tais como o fornecimento de uma rede estrutural via interação com o coágulo de fibrina, que modula a infiltração de células inflamatórias e de MEC para o local inflamado (DAHIYA & KAMAL. 2013).

Aplicabilidade do ácido hialurônico como coadjuvante no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como por exemplo, osteoartrite do joelho, na artrite reumatóide ou na cirurgia de cataratas. Em odontologia, tem aplicabilidade no tratamento de distúrbios da articulação temporomandibular e, mais recentemente, no tratamento da doença periodontal (DAHIYA & KAMAL, 2013).

Os fibroblastos têm a capacidade de produzir ácido hialurônico. No entanto, também têm o poder de destruir os polímeros de Acido hialurônico, através da enzima hialuronidase. Esta enzima quebra a macromolécula de Acido Hialurônico em pequenos polímeros (PRICE et al., 2005). A degradação 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 ácido hialurônico é eliminado no fígado, aos rins chega em média 10% para eliminar, mas apenas é excretado 2% pela urina. O tempo de semi-vida varia entre 12 horas até 3 dias, independentemente do seu modo de degradação (FRASER et al., 1997; SUKUMAR & DRIZHAL, 2007; DAHIYA & KAMAL, 2013).

Em um estudo experimental in vivo realizado por ASLAN et al., (2006), duas cavidades de 3 mm de diâmetro x 3 mm de profundidade foram criadas na tíbia de ratos para analisar a ação do ácido hialurônico. Uma das cavidades foi preenchida com enxerto ósseo autógeno associado ao ácido hialurônico, e a outra apenas com enxerto ósseo autógeno (controle). Foram realizadas avaliações histológicas após 20, 30 e 40 dias, nas quais se constatou melhor taxa de crescimento de tecido ósseo na presença do ácido hialurônico. Os autores concluíram que o ácido hialurônico é uma ótima opção de biomaterial condutor de células vivas devido as suas propriedades de hidratação e biocompatibilidade.

SCHWARTZ et al., (2007) realizaram um estudo clínico em humanos para verificar efeito do ácido hialurônico em cirurgias de levantamento de seio maxilar. O ácido hialurônico foi aplicado sozinho na região do seio maxilar ou associado a beta-tricálcio fosfatado. A neoformação óssea foi avaliada por meio de tomografia computadorizada. Concluiu-se que houve uma neoformação óssea rápida de 150 dias e que o ácido hialurônico, sozinho, ou em combinação, pode ser usado com sucesso em procedimentos para levantamento do seio maxilar, devido as suas propriedades osseocondutoras.

Adicionalmente, considerando a área de Odontologia, o ácido hialurônico tem sido aplicado nas seguintes situações:

- Como agente antimicrobiano aplicado topicamente na região subgengival e como adjuvante à raspagem e alisamento radicular, 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).
- Como agente cicatrizante de lesões traumáticas, inflamações e úlceras (VIOLANT et al., 2008; HAMMAD et al., 2011).
- Como veículo para moléculas recentes em procedimentos de regeneração tecidual (BANSAL et al., 2010).
- Como adjuvante em cirurgias periodontias, minimizando a recessão gengival após a cirurgia (VIOLANT et al., 2008; EL-SAYED et al., 2012).
- Como enxerto autólogo para aumento gengival na cirurgia mucogengival (BALLINI et al., 2009; BANSAL et al., 2010).
- Na Regeneração óssea em defeitos ósseos periodontais (ENGSTRÖM et al., 2001; BANSAL et al., 2010; RAJAN et al., 2013).
- Na Regeneração Óssea Guiada (BANSAL et al., 2010).

3. PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do ácido hialurônico associado a enxerto ósseo na velocidade de neoformação óssea pós-exodontia. Assim como verificar seu efeito na incidência de complicações pós-cirúrgicas, como: dor, edema, hematomas, hemorragia e infecções.

As hipóteses testadas são:

- 1) A associação do ácido hialurônico ao enxerto ósseo bovino aumenta a velocidade de neoformação óssea nos alvéolos ósseos após exodontia.
- 2) A associação do ácido hialurônico ao enxerto ósseo bovino reduz a incidência de complicações pós-exodontia.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Desenho do Estudo

Unidade experimental: Alvéolos de terceiros molares inferiores inclusos pós-exodontia

Variáveis de resposta:

1. Taxa de preenchimento ósseo alveolar
2. Incidência de Complicações pós-exodontia: dor, edema, hematomas, hemorragia, infecções, fraturas.

Distribuição dos grupos (n=19):

1. Controle – nenhum enxerto;
2. Enxerto de osso bovino Lumina-Bone;
3. Enxerto de osso bovino Lumina-Bone associado ao ácido hialurônico

Períodos de análise: 7, 30 e 60 dias após a extração.

4.2. Seleção dos pacientes

Após a aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética (CAAE 51103915.0.0000.5493), foram selecionados pacientes voluntários provenientes da demanda espontânea, oriundos da clínica do curso de graduação em Odontologia da Universidade Anhanguera - UNIAN.

4.2.1. Critérios de Inclusão

Pacientes adultos, de 18 à 40 anos de idade, do gênero masculino e feminino, classificados, segundo a *American Society of Anesthesiology* (ASA), no grupo I (saudáveis, sem apresentarem alterações sistêmicas nem fazerem uso contínuo de medicamentos), que apresentassem terceiros molares inferiores inclusos com indicação de extração.

4.2.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentaram alterações fisiológicas, que não puderam ser classificados como ASA I. Além disso foram excluídos: gestantes, pacientes portadores de doenças crônicas, pacientes portadores de doença periodontal, com presença de focos infecciosos na cavidade oral e pacientes com terceiros molares inferiores erupcionados.

Após a seleção, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em 3 grupos de acordo com o material de preenchimento do alvéolo pós-cirúrgico:

G1 – Controle – nenhum preenchimento;

G2 – Preenchimento com matriz óssea bovina Lumina-Bone;

G3 – Preenchimento com matriz óssea bovina Lumina-Bone associada ao ácido hialurônico

4.3. Técnica cirúrgica

Para todos os grupos, os procedimentos pré, trans e pós-cirúrgicos foram padronizados.

Considerando a etapa pré-cirúrgica, todos os pacientes foram submetidos a rigoroso exame clínico pré-operatório, onde ficha de anamnese com dados do paciente, uma parte para avaliação das condições gerais dos dentes, gengiva, mucosa, palato, língua, assoalho bucal e mais itens em relação à história clínica desses pacientes, era cuidadosamente aplicada pelo operador. Tomadas de temperatura, pressão arterial e pulso, também foram realizadas e anotadas na ficha. Termo de responsabilidade incluído no verso da ficha de anamnese, foi explicado ao paciente logo após o exame e

assinado pelo mesmo, ou por algum responsável maior de idade quando se tratava de menor. Desta forma o paciente foi alertado quanto aos riscos e benefícios a que iria se submeter e, ao cirurgião assegurado respaldo legal frente a possíveis complicações trans e pós-operatórias.

Como avaliação inicial o exame complementar pré-cirúrgico de eleição, foi uma radiografia panorâmica. A onde o elemento a ser extraído e suas estruturas foram avaliados.

Para os procedimentos cirúrgicos, inicialmente, os pacientes foram submetidos à antissepsia intraoral com digluconato de clorexidina a 0,12% (Periogard® - Colgate) e à antissepsia extraoral com clorexidina a 4% (Riohex®).

Para a anestesia foi utilizada articaina a 4% com epinefrina 1:100.000 (Articaina 100 - DFL®). Após o período de latência do anestésico, foi realizada incisão com lâmina de bisturi em aço inox nº 15 (Med Blad®) para exposição da área anatômica de interesse cirúrgico. Quando necessário, ostectomia e odontosseção foram realizadas com brocas esféricas cirúrgicas nº 4 (FG®) e brocas troncocônicas cirúrgicas n.702 (FG®). Após a remoção do elemento dental, foi realizada irrigação do alvéolo com solução de soro fisiológico 0,9% estéril. É importante ressaltar que as brocas cirúrgicas foram utilizadas somente uma vez e descartadas.

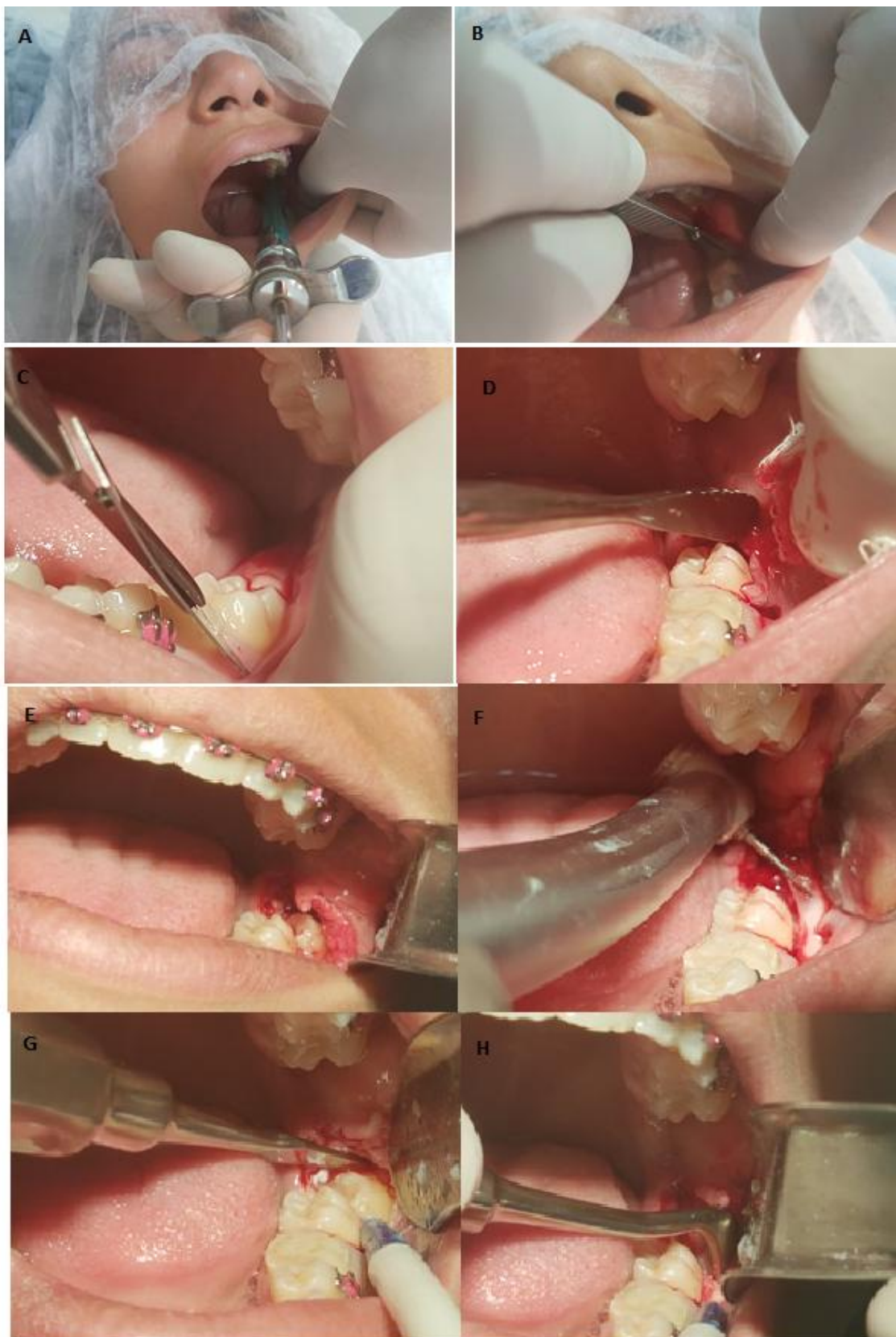


Figura 1. Técnica cirúrgica, A) anestesia pterigomandibular; B) incisão do rebordo posterior; C) incisão relaxante; D) descolamento de retalho; E) exposição de terceiro molar incluído; F) osteotomia; G e H) avulsão de terceiro molar.

Após a exodontia do terceiro molar, foi realizada a regularização óssea, limpeza do alvéolo, o preenchimento do alvéolo foi realizado de acordo com a distribuição dos grupos, como abaixo:

- Grupo Controle – nenhum enxerto;
- Grupo Enxerto de osso bovino Lumina-Bone;
 - Técnica de preenchimento: O osso bovino foi misturado com solução de soro fisiológico 0,9% estéril em uma cuba metálica estéril utilizando espátula 34. A mistura foi inserida no alvéolo até o seu completo preenchimento logo após a remoção do elemento dental.
- Grupo Enxerto de osso bovino Lumina-Bone associado ao ácido hialurônico
 - Técnica de preenchimento: O ácido Hialurônico foi misturado com o osso bovino em uma cuba metálica estéril utilizando espátula 34. A mistura foi inserida no alvéolo até o seu completo preenchimento logo após a remoção do elemento dental.



Figura 2. Preenchimento do alvéolo com enxerto bovino associado a ácido hialurônico. A) Matriz óssea bovina; B, C e D) mistura matriz óssea bovina e ácido hialurônico; E e F) colocação do enxerto no alvéolo; G e H) sutura com fio de nylon.

No Quadro 1 podem ser observadas as características da matriz óssea bovina e do ácido hialurônico empregados neste estudo, assim como a apresentação comercial dos mesmos pode ser visualizada na Figura 2A.

Quadro 1. Descrição dos biomateriais utilizados no preenchimento dos alvéolos neste estudo.

Biomaterial
Matriz óssea bovina Lumina Bone (fabricante/lote)
Produto obtido da matéria-prima natural da estrutura óssea de bovinos, comprovadamente controlados e rastreados desde o nascimento até o abate, atendendo plenamente as exigências do Ministério da Agricultura. Trata-se de um composto mineral do cálcio e fósforo, acelular, com extrema semelhança com o tecido ósseo mineral do corpo humano, sendo plenamente biocompatível
Ácido Hialurônico (fabricante/lote)
Gel viscoelástico injetável de ácido hialurônico na concentração de 2% estéril, apirogênico purificado, límpido, inodoro, estabilizado (Ph 7).

Após o preenchimento do alvéolo, foi realizada sutura com fios de nylon 4-0 (Ethicon – Johnson®). Os procedimentos cirúrgicos tiveram em média 30 minutos de duração para todos os pacientes.

Finalizada a etapa cirúrgica, todos os pacientes receberam orientação sobre os cuidados pós-cirúrgicos, incluindo:

- Controle da hemorragia: realizar compressão da ferida cirúrgica com gaze por 20 min.

- Controle do hematoma: realizar compressa com bolsa de gelo de 15 em 15 min, 1 hora por dia durante 3 dias.
- Seguir o seguinte protocolo medicamentos: Amoxicilina 500mg de 8 em 8 horas por 7 dias e Nimesulida® 100mg de 12 em 12 horas por 3 dias.

Todas as suturas foram removidas pelo pesquisador 7 dias após a exodontia. Nesta ocasião, os pacientes foram examinados à procura de possíveis complicações pós-cirúrgicas, como dor, edema, sangramento, alveolite, parestesia temporária ou permanente, infecções abrangendo espaços faciais, entre outras. (Ver Apêndice 1) e a primeira tomografia foi realizada. Os outros períodos de avaliação foram 30 e 60 dias. Nestas duas ocasiões os mesmos procedimentos da consulta 7 dias após a extração foram realizados, incluindo a avaliação do paciente e a realização da Tomografia.

4.4. Forma de avaliação

Os pacientes foram avaliados 07, 30 e 60 dias após o procedimento cirúrgico, considerando os seguintes pontos:

- Dor (escala visual analógica de dor EVA):

Foi utilizada para avaliar a intensidade de dor relatada pelos participantes, sendo graduada de zero a 10, onde zero significa ausência de dor e 10 a pior dor imaginável (SOUZA & SILVA, 2004).

- Edema (método fita métrica);

Após paramentação, os pacientes foram posicionados na cadeira sentados, de maneira vertical e cabeça reta. Com o uso de uma fita métrica foi medido e anotado os seguintes seguimentos:

- Tragus auricular\ comissura labial;
- Orbicular dos olhos\ ângulo da mandíbula.

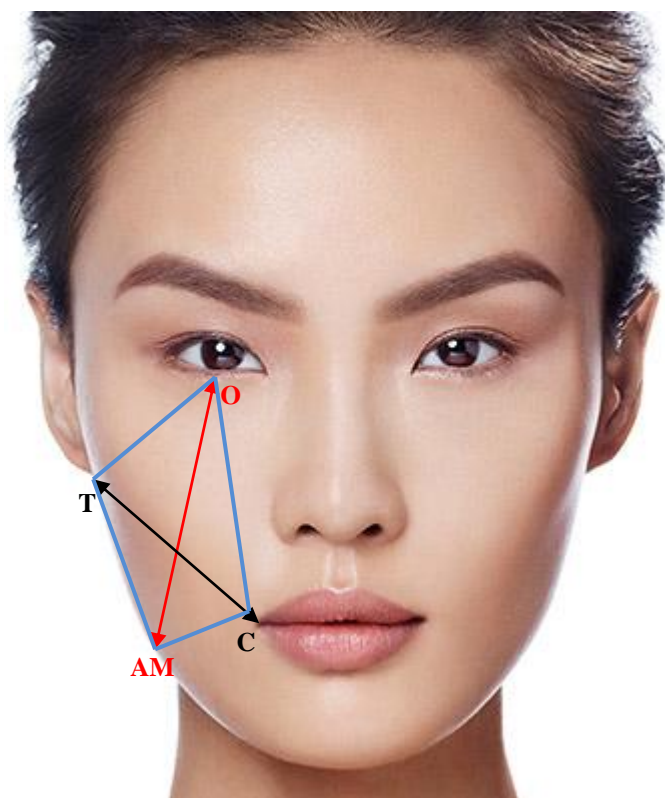


Figura 3. Apresentação esquemática das distancias mensuradas (DTC: Distância Tragus (T) – Comissura (C), representada pela linha preta; DOAM: Distância Orbicular (O) – Ângulo Mandibular (AM), representada pela linha vermelha) para determinação da área sujeita a edema (losango azul).

Os dados mensurados [Distância Tragus (T) – Comissura (C): linha preta (Figura XX); Distância Orbicular (O) – Ângulo Mandibular (AM): linha vermelha (Figura XX)] foram convertidos em área sujeita a edema (mm²) considerando a formula da área do losango formado (Destaque em azul – Figura XX):

$$\text{Área sujeita a Edema} = \frac{\text{DTC} \times \text{DOAM}}{2}$$

Esta área foi calculada em todos os períodos de análise (7, 30 e 60 dias) e a porcentagem de aumento nesta área foi considerada para a análise estatística.

- Determinação visual da presença ou ausência de hemorragia, hematoma, trismo infecção e fratura;

A velocidade de neoformação óssea foi determinada através de Tomografia Computadorizada, considerando 3 períodos de avaliação: 7 dias (controle), 30 dias e 60 dias após o ato cirúrgico.

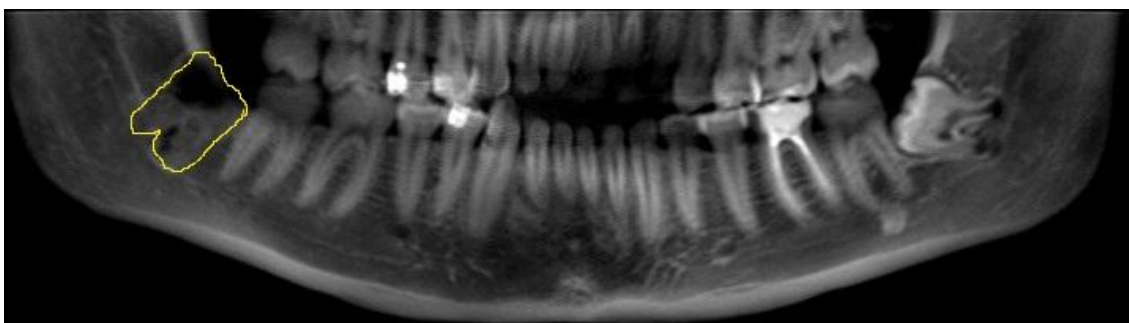


FIGURA 4. Mensuração de alvéolo dental através do programa image tool.

4.5. Análise estatística

Os dados foram submetidos à análise de normalidade com teste de Shapiro-Wilk, e uma vez que apresentaram distribuição normal (Quadro 1), foram submetidos a análise de variância em parcelas subdivididas considerando o fator independente "tratamento do alvéolo" em 3 níveis (Controle, Matriz Bovina, Matriz Bovina + ácido hialurônico) e o fator dependente "período de avaliação" em 2 níveis

(30 dias, 60 dias). As médias foram comparadas pelo teste de Tukey com nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Quadro 2. Resultado do teste de normalidade dos dados.

Teste	Valor	p-valor	Normal
Shapiro-Wilk (W)	0,98775	0,39341	Sim

Os dados categóricos de dor e os dados de edema (% de aumento de área) foram submetidos à análise estatística não-paramétrica com teste de Kruskal Wallis com nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

Os resultados da análise estatística dos dados de taxa de preenchimento alvéolo nas diferentes condições podem ser visualizados no Quadro 2 e Tabela 1.

Quadro 3. Resultado na Análise de variância com parcela subdividida.

Fator de Variação	Graus de Liberdade	Soma dos Quadrados	Quadrado Médio	F	P
Fator A (Trat. Alvéolo)	2	15429,16	7714,58	70,97	<0,001
Resíduo A	54	5869,50	108,69		
Parcelas	56	21298,66			
Fator B (Período)	1	11099,74	11099,74	326,0	<0,001
Interação AxB	2	139,55	69,77	2,05	0,1387
Resíduo	54	1838,34	34,04		
Total	113	34376,32			

** significativo ao nível de 1% de probabilidade ($p < .01$)

* significativo ao nível de 5% de probabilidade ($.01 \leq p < .05$)

ns não significativo ($p \geq .05$)

Tabela 1. Taxa de preenchimento do alvéolo (%), considerando o tratamento do alvéolo e o período de análise.

	30 dias	60 dias	Média Geral "Tratamento"
Controle	34,4	57,3	45,9 C
Matriz Bovina	47,4	65,4	56,4 B
Matriz+ Ácido Hialurônico	64,9	83,2	74,1A
Media Geral "Período"	48,9 b	68,6 a	

As médias seguidas pela mesma letra não diferem estatisticamente entre si. Foi aplicado o Teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade.

Média Geral = 58,7

Coefficiente de variação%-Trat A = 17,74 Coeficiente de variação%-Trat B = 9,93

De acordo com o Quadro 3, observa-se que ambos os fatores (Tratamento do alvéolo e Período de análise) exercem efeitos

significativos na taxa de preenchimento do alvéolo, entretanto a interação entre os fatores não foi significativa. Desta forma, as médias foram comparadas pelo Teste de Tukey dentro de cada fator, mas não na interação, como pode ser visualizado na Tabela 1.

Assim, de acordo com a Tabela 1, observa-se que independente do tempo de avaliação a taxa de preenchimento ósseo do alvéolo é significativamente superior quando a combinação matriz bovina + ácido hialurônico é utilizada. Quando se utiliza apenas a matriz bovina, a taxa de preenchimento do alvéolo é superior ao grupo controle, entretanto inferior ao grupo no qual a combinação matriz bovina + ácido hialurônico foi utilizada. O grupo controle (no qual nenhum biomaterial foi utilizado e o processo de cicatrização seguiu seu curso natural) foi o que apresentou a menor taxa de preenchimento do alvéolo, sendo significativamente inferior aos demais.

Considerando o fator "período de avaliação", como esperado, a análise em 60 dias mostrou taxa de preenchimento dos alvéolos superior a observada em 30 dias para todos os grupos.

Nesta tabela, é interessante observar que a taxa de preenchimento do alvéolo aos 60 dias no grupo controle (57,3%) é inferior a observada aos 30 dias no grupo no qual a matriz bovina foi usada em associação com o ácido hialurônico.

Nas figuras abaixo, pode-se verificar as características dos alvéolos e osso neoformado nos diferentes períodos de avaliação para os 3 grupos testados neste estudo.

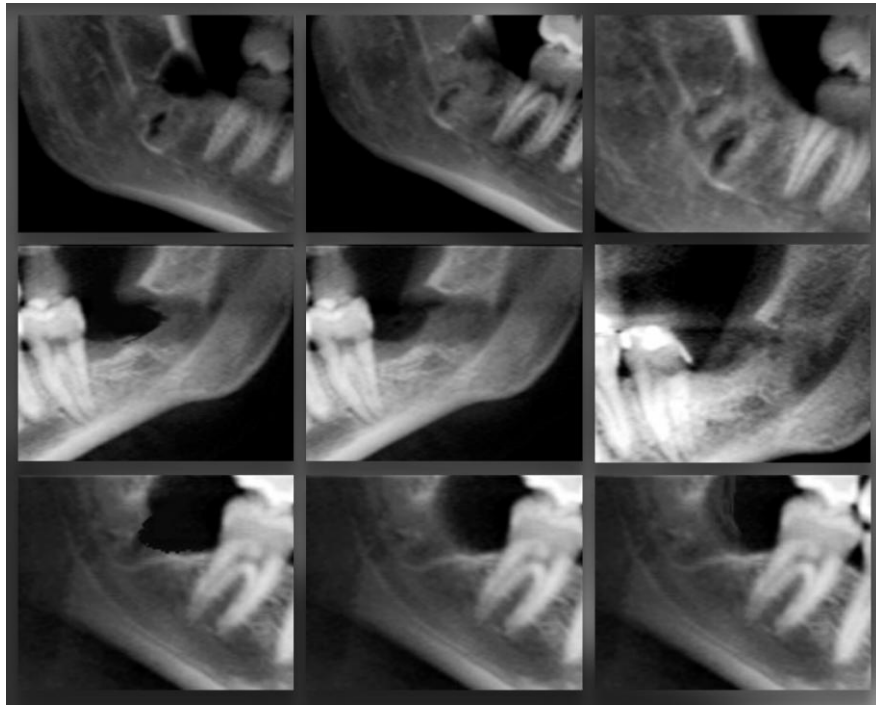


Figura 05. Análise tomográfica dos grupos selecionados de reparação óssea. Sendo a primeira fileira enxerto com matriz óssea bovina mais ácido hialurônico, segunda fileira enxerto com matriz óssea bovina, terceira fileira grupo controle (sem biomaterial).

Os resultados de dor estão apresentados na Tabela 2. Apenas os dados obtidos aos 7 dias foram analisados estatisticamente, pois após 30 e 60 dias, nenhum paciente relatou dor. De acordo com o Teste de Kruskal Wallis não houve diferença estatística entre os grupos.

Os resultados de edema estão apresentados na Tabela 3 e a taxa de aumento de volume da área da face variou entre 6 e 8% e não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 2. Frequência dos escores de dor (%) apresentados pelos pacientes após 7 dias.

		Controle	Matriz Bovina	Matriz + Ac. Hialurônico
SEM DOR	Score 0	0,00	0,00	18,75
DOR LEVE	Score 1	63,16	68,42	62,50
DOR LEVE	Score 2	15,79	21,05	12,50
DOR MODERADA	Score 3	10,53	0,00	6,25
DOR MODERADA	Score 4	5,26	10,53	0,00
DOR MODERADA	Score 5	5,26	0,00	0,00
Teste de Kruskal Wallis		A	A	A

Tabela 3. Resultados de edema, expressos em porcentagem de aumento da área de edema

	7 dias	30 dias	60 dias
Controle	7,7 A	0	0
Matriz Bovina	6,0 A	0	0
Matriz+ Ácido Hialurônico	8,0 A	0	0

6. DISCUSSÃO

Segundo JUNQUEIRA & CARNEIRO, (2004), regeneração óssea é a reprodução ou reconstituição de uma parte perdida ou lesada de um tecido. Para ocorrer essa regeneração, o tecido passa por três estágios: fase inflamatória, reparo e remodelação.

A fase inflamatória inicia-se através do processo de quimiotaxia, ou seja, quando o tecido ósseo é lesado imediatamente ocorre o rompimento dos vasos (hematoma) e a descarga de substâncias quimiotáticas, como: citocinas, em especial as quimiocinas; componentes do sistema complemento, principalmente o C5a; e produtos da via da lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico, especialmente o leucotrieno B₄. (KON et al., 2001)

Com a formação do hematoma, os fibroblastos invadem o local lesado levando à formação de um complexo de fibrina. Após, ocorre a migração de leucócitos para diminuir a inflamação no mesmo. Outras células diferenciadas migram para a região (Osteoblastos e Osteoclastos) para iniciar o processo a produção de colágeno e reparação do tecido ósseo. (LEHMANN et al., 2005)

Uma questão a se considerar no reparo do tecido ósseo é que apesar deste ocorrer por regeneração, de modo semelhante ao tecido ósseo original; existe a possibilidade de invasão de células fibroblásticas no defeito ósseo, resultando na formação de tecido conjuntivo cicatricial (MARSELL, 2009). Também é observado que, devido às diferenças de velocidade de divisão e diferenciação celulares dos diferentes tecidos, os tecidos conjuntivo frouxo e epitelial competem com vantagem com o tecido ósseo, impedindo sua regeneração de forma adequada (BROWNLOW et al., 2001). Outro fato importante de se observar é que os fibroblastos, além de

ocuparem o espaço da célula óssea, produzem um ou mais fatores que são inibidores da osteogênese e da diferenciação celular óssea (CARANO & FILVAROFF, 2003). Neste sentido, observa-se que a introdução de biomateriais que favoreçam e aumentem a velocidade de neoformação óssea podem ser extremamente importantes.

Neste estudo, a velocidade de regeneração óssea após extração dentária foi avaliada considerando a utilização de biomateriais como a matriz óssea bovina e o ácido hialurônico, com o objetivo de verificar se estas substâncias facilitarão o reparo ósseo, de modo que este ocorresse mais rapidamente. De acordo com ARMENTANO et al., (2010), o tempo padrão de reparo de um alvéolo após extração dental é de 120 dias, entretanto a qualidade do osso neoformado é variável.

Como resultados, observou-se que todos os grupos avaliados sofreram reparação óssea adequada, entretanto nos grupos nos quais o enxerto ósseo de matriz bovina o preenchimento ósseo do alvéolo foi acelerado. Ao final de 60 dias, observaram-se diferenças significativas na taxa de preenchimento do alvéolo na comparação dos grupos. Enquanto a taxa de preenchimento alveolar do grupo controle foi de 57,3%, para o grupo no qual se utilizou apenas a matriz óssea bovina foi de 65,4% e para o grupo no qual a matriz óssea bovina foi associada ao ácido hialurônico, a taxa de preenchimento de 83,2%, como pode ser observado na Tabela 1.

O aumento na velocidade de reparação óssea associado ao uso de enxerto de matriz óssea bovina pode ser explicado pelas propriedades osteocondutoras e osteoindutoras deste biomaterial. (MAIORANA et al., 2011). Por ser um osteocondutor, a matriz óssea bovina atua como arcabouço, facilitando a migração de capilares e células do leito receptor que se diferenciam dentro de sua estrutura calcificada. Por ser osteoindutor, à medida que o enxerto é

vascularizado e remodelado pelas células oriundas do leito receptor, ocorre a liberação de fatores de crescimento (BMPs - Bone Morphogenetic Proteins) da matriz óssea. As BMPs induzem células indiferenciadas do tecido ósseo do hospedeiro a se diferenciar em osteoblastos, as células precursoras do tecido ósseo. (LUTZ et al., 2015). As propriedades osteocondutoras do osso bovino desmineralizado foram comprovadas por ESPOSITO et al (2014), através de estudo comparativo entre diferentes materiais de enxertia em defeito ósseo e um grupo controle (coágulo sanguíneo). Ainda, considerando suas características benéficas, é interessante ressaltar que a matriz óssea bovina é de fácil obtenção, amplamente disponível, apresenta longo prazo de armazenamento e com propriedades físico-químicas similares ao do osso humano. (BARONE & COVANO, 2007)

Adicionalmente ao efeito positivo do uso de matriz óssea bovina, observou-se que quando foi utilizado enxerto de matriz bovina associada ao ácido hialurônico, o reparo ocorreu ainda mais rapidamente e ao final de 60 dias, a taxa de preenchimentos dos alvéolos era ainda maior. O aumento na velocidade de neoformação óssea neste grupo está relacionado às propriedades osteoindutoras do ácido hialurônico. (LINDGREN et al., 2012; HUH et al., 2015)

De acordo com MISCH (2011), há um aumento na formação óssea osteoblástica na presença do ácido hialurônico pelo aumento na migração e diferenciação de células mesenquimais, com aumento da organização da matriz extracelular.

Destaca-se também o potencial osteocondutor do ácido hialurônico, induzindo substâncias osteogênicas como a proteína morfogênica óssea e a osteopontina (BANSAL et al., 2010; BALLINI et al., 2009; DAHIYA & KAMAL, 2013). O ácido hialurônico participa na morfogênese óssea e dos primeiros eventos osteogênicos, modulando

o efeito de citocinas e fatores de crescimento. Adicionalmente, há uma redução do desenvolvimento de tecido de granulação associada ao ácido hialurônico. Isso porque o ácido hialurônico tem a capacidade de regular a resposta inflamatória, através da sua ação de limpeza contra espécies reativas de oxigênio (MARSELL & EINHORN, 2011). Deste modo, o ácido hialurônico pode ajudar a normalizar a matriz de tecido de granulação (BALLINI et al., 2009; RODRIGUES et al., 2010; DAHIYA & KAMAL. 2013), exercendo também desta forma, efeitos anti-inflamatórios.

A ação anti-inflamatória do ácido hialurônico é atribuída a capacidade desta substância de recaptar metaloproteínases e prostaglandinas, entre outras moléculas bioativas (DAHIYA & KAMAL, 2013), sendo 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 óssea (RODRIGUES et al., 2010; EL-SAYED et al., 2012; EICK et al., 2013). Adicionalmente, a capacidade de desativar hialuronidases bacterianas do ácido hialurônico promove a 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). A capacidade anti-edematosa esta relacionada à sua atividade osmótica, acelerando a cicatrização tecidual (GONTIYA & GALGATI, 2012; DAHIYA & KAMAL. 2013). Outra característica importante do ácido hialurônico que favorece o reparo ósseo é a capacidade de minimizar a contaminação bacteriana em sítios cirúrgicos. Isso porque o ácido hialurônico é uma substância viscoelástica, que protege as superfícies celulares, podendo induzir as células a modificar os micro e os macro ambientes celulares e retardando a penetração de vírus e de bactérias. (LAURENT *et al.* 1995; LAURENT *et al.* 1996; SUKUMAR & DRIZHAL,

2007; BANSAL et al., 2010; DAHIYA & KAMAL, 2013). Neste sentido, propriedades antimicrobianas também foram observadas. De acordo PIRNAZAR et al. (1999), o ácido hialurônico de médio peso molecular em altas concentrações apresenta efeito sobre *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Propionibacterium acnes*, *Prevotella oris* e *Staphylococcus aureus*. Por outro lado, concentrações médias de ácido hialurônico de alto peso molecular, apresentam efeito bacteriostático superior, atuando também sobre *Porphyromonas gingivalis* e *Streptococcus mutans*. (BANSAL et al., 2010; RODRIGUES et al., 2010; DAHIYA & KAMAL, 2013).

Adicionalmente, a natureza higroscópica deste ácido permite que este conserve uma rigidez conformacional ao tecido, retendo água. Essa sua capacidade faz com que um grama de ácido hialurônico 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; BALLINI et al., 2009; BANSAL et al., 2010; GONTIYA & GALGATI, 2012; DAHIYA & KAMAL, 2013).

Desta forma, pode-se verificar que o ácido hialurônico provou ser um coadjuvante de extrema importância na reparação de tecido ósseo, como comprovado neste estudo.

Apesar de dos efeitos extremamente positivos do ácido hialurônico na reparação tecidual óssea, neste estudo não foi observada influência do ácido em características como dor pós-operatória, edema, hemorragia, hematoma, trismo, infecção e fratura. Isto porque em todos os grupos, a dor pós-operatória referida foi de baixa intensidade (score 1 na maioria dos pacientes), o edema também foi extramente baixo e intercorrências pós-cirúrgicas como hemorragia, hematoma, trismo, infecção e fratura não foram

observadas neste estudo. Isso pode ser relacionado à técnica cirúrgica correta, incluindo tempo cirúrgico reduzido (média de 30 minutos por extração em todos os grupos), boa coaptação de bordos na ferida cirúrgica após a síntese, além da prescrição de medicação pré e pós cirúrgica (antibioticoterapia e antiinflamatórios não esteroidais) que preveniram o desenvolvimento de dor e infecções pós cirúrgicas.

Desta forma, pode-se verificar os efeitos extremamente positivos do uso da associação da matriz óssea bovina ao ácido hialurônico na velocidade de neoformação óssea, efeito esse que pode ser muito interessante para preenchimento de cavidades cirúrgicas ósseas em diversos setores da medicina (ortopedia e traumatologia) e odontologia como: implantodontia (levantamento de seio maxilar e ganho de estabilidade de implantes); periodontia (fenestrações radiculares e perda óssea vertical); cirurgia bucomaxilofacial (atrofia maxilar e cirurgia crânio facial).

7. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados do presente estudo, foi possível concluir que:

- 1) A associação do ácido hialurônico ao enxerto ósseo bovino aumenta a velocidade de neoformação óssea nos alvéolos ósseos quando comparado ao uso apenas de enxerto ósseo bovino e com a cicatrização alveolar padrão, sem a utilização de nenhum biomaterial.
- 2) A associação do ácido hialurônico ao enxerto ósseo bovino não afeta a incidência de complicações pós-exodontia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMENTANO, A.; DOTTORI, M.; FORTUNATI, E.; MATTIOLI, S.; KENNY, J. **Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering. A review.** Polymer Degradation and Stability, v. 95, n. 11, p. 2126-2146, 2010.

ASLAN M, SIMSEK G, DAYI E. **The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing. experimental study in rabbits.** J Biomater, V 20, n. 3, pag. 209-20, 2006.

BALLINI, A.; CANTORE, S.; CAPODIFERRO, S.; GRASSI, F. R. **Esterified Hyaluronic Acid and Autologus Bone in the Surgical Correction of the infra Bone Defects.** International Journal of Medical Sciences, v. 8, n. 6, p. 65-71, 2009.

BANKS, W. J. **Tecidos de sustentação-osso.** Histologia veterinária aplicada, V. 2. Pag. 137-166, 1992.

BANSAL, J.; KEDIGE, S. D. E.; ANAND, S. **Hyaluronic acid. a promising mediator for periodontal regeneration.** Indian Journal of Dental Research, v. 21, n. 4. pag. 575-578, 2010.

BARONE, A.; COVANI, U.; **Maxillary alveolar ridge reconstruction with nonvascularized autogenous block bone. clinical results.** Journal Oral Maxillofacial, v. 65, n. 10, pag. 2039-46, 2007.

BENKE D, OLHA AE, MOLHER H., **Protein chemical analysis of bio-oss bone substitute and evidence on its carbonated content.** Biomaterials, v. 22, n. 9 pag. 1005-1012, 2001.

BETTI, L. V. **Análises microscópica e radiográfica do reparo de defeitos confeccionados em fêmures de coelhos preenchidos com matriz óssea bovina medular em bloco ou cortical em**

microgrânulos. Tese (Doutorado)- Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Baurú, 152f, 2004.

BEVILACQUA, L.; ERIANI, J.; SERRONI, L.; LIANI, G.; BORELLI, V. **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, v. 3, n. 2, pag. 75-81, 2012.

VAN BLITTERSWIJK CA, GROOT JJ. **Biorereactions at the tissue\ hydroxyapatite interface.** Biomaterials, V. 6 n. 4 pag. 243- 251, 1985.

BRAGA, F. J. C.; SILVA, G.M.; KÖNIG, G. B. **Obtenção de matriz mineral de osso bovino e a comprovação de sua biocompatibilidade.** Revista Brasileira de Implantante, v. 6, pag. 43-49, 1999.

BRANDT, F. S.; CAZZANIGA, A. **Hyaluronic acid fillers. Restylane and Perlane.** Dermatologic Surgery, v. 33, n. 2, pag. 63-76, 2007.

BROWNLOW, H. C.; REED, A.; SIMPSON, A. H. Growth factor expression during the development of atrophic non-union. Injury. V. 32, n. 7, pag. 519-524, 2001.

CARANO, R. A. D; FILVAROFF, E. H. **Angiogenesis and bone repair.** Drug Discovery Today, v.8, n.21, pag. 25-53, 2003.

CARVALHO PSP, LENHARO A, MENDES VC, BASSI APF, PONZONI D. **Análise histológica do Bio-Oss e Biogran em tíbias de rato.** V. 9, n. 34, pag. 117-23, 2002.

CARVALHO, P. S. P.; VASCONCELLOS, L. W. **Influence of bed preparation on the incorporation of autogenous bone grafts. a**

study in dogs. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, v. 15, n. 4, pag. 565-570, 2000.

CASADO, R.S., VILA, C.N., MARÍAN, F.G., CAICOYA. **Regeneración Ósea.** Tratado de Cirugía Oral e Maxilofacial. Madrid. Arán Ediciones, V. 2, cap. 33, pag. 549-558, 2004.

DAHIYA, P. E.; KAMAL, P. **Hyaluronic Acid. A Boon in Periodontal Therapy.** North American Journal of Medical Sciences, v. 5, n. 5, pag. 309-315, 2013.

DALAPICULA, S. S., VIDIGA, J. G. M., CONZ, M. B. **Características físico-químicas dos biomateriais utilizados em enxertias ósseas.** Implantnews, v. 3, n. 5, pag. 487-491, 2006.

DEMPSTER D. W, SEIBEL, M. J., ROBINS, S. P., BILEZIKIAN, J. P. **Dynamics of bone and cartilage metabolism.** New concepts in bone remodeling, cap.18, pag. 261-273, 1999.

DYCE, K. M., SACK, W. O., WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia Veterinária.** V. 3, ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, p. 11-16, 2004.

EICK, S., RAJAN, P., BARAMAPPA, R., PAVALURI, A. K. **Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planing. A prospective randomized clinical trial.** Journal of Periodontology, v. 84, n. 07, pag. 941-949, 2013.

EL-SAYED FAWZY, K. M., DAHABA, M. A., ABOUL-ELA, S. **Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery. a randomized controlled trial.** Clinical Oral Investigations, v. 16, n. 4, pag. 1229-1236, 2012.

ENGSTRÖM, P., SHI, X. Q., TRONJE, G., LARSSON, A., WELANDER, U., FRITHIOF, L., ENGSTROM, G. N. **The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing.** Journal of Periodontology, v. 72, n. 9, pag. 1192-1200, 2001.

ESPOSITO, M., FELICE, P., WORTHINGTON, H. V. **Interventions for replacing missing teeth. augmentation procedures of the maxillary sinus.** Cochrane Database Systematic Reviews, v. 5, n. CD008397, pag. 01-70, 2014.

FERREIRA, C. E., NOVAES, A. B., HARASZTHY, V. I. BITTENCOURT, M., MARTINELLI, C. B., Luczyszyn, S. M. **A Clinical Study Of 406 Sinus Augmentations With 100% Anorganic Bovine Bone.** Journal Periodontology, v. 80, n. 12, pag. 1920-1927, 2009.

FINKEMEIER, C. G. **Bone-grafting and bone-graft substitutes.** Journal Bone & Joint Surgery, v. 84, n. 3, pag. 454-464, 2002

FRASER, J. R. E.; LAURENT, T. C.; LAURENT, U. B. G. **Hyaluronan. its nature, distribution, functions and turnover.** Journal of Internal Medicine, v. 242, n. 01, pag. 27-33, 1997.

GETTY, R. **Anatomia dos Animais Domésticos.** Editora Guanabara Koogan S. A. V. 01. Ed. 5, pag. 790 – 795, 1975.

GIANNOUDIS, P. V., TZIOUPIS, C, GREEN, J. **Surgical techniques. how I do it? The reamer/irrigator/aspirator (RIA) system.** Injury, v. 40, n. 11, pag. 1231-1236, 2005.

GOCMEN, D., ELSTON, A., WILLIAMS, T., PARISH, M., ROUSEFF, R.L. **Identification of medicinal off-flavours generated by Alicyclobacillus species in orange juice using GC-olfactometry and GC-MS.** Letters in Applied Microbiology, v. 40, n. 03, pag. 172–177, 2005.

GONTIYA, G., GALGALI, S. R. **Effect of hyaluronan on periodontitis. A clinical and histological study.** Journal Indian Society Periodontology, v. 16, n. 02, pag. 184-192, 2012.

HAMMAD, H. M., HAMMAD M.M., ABDELHADI I. N., KHALIFEH M. S. **Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model. a clinical and histomorphometric study.** International Journal of Dental Hygiene, v. 9, n. 1, pag. 9-16, 2011.

HANDSCHEL, J., SIMONOWSKA, M., NAUJOKS, C., DEPPRICH, R. A., OMMERBORN, M. A., MEYER, U. **A Histomorphometric Meta-Analysis Of Sinus Elevation With Various Grafting Materials.** Head Face Medicine, n. 11; pag. 5-12, 2009.

HUH, J. B., YANG, J. J., CHOI KH, B. J., LEE JY, K. S. **Effect of rhBMP-2 Immobilized Anorganic Bovine Bone Matrix on Bone Regeneration.** International Journal of Molecular Sciences, v. 16, n. 07, pag. 34-52, 2015.

JANG, H. Y., KIM, H. C., LEE, S. C., LEE, J. Y. **Choice Of Graft Material In Relation To Maxillary Sinus Width In Internal Sinus Floor Augmentation.** Journal of Oral Maxillofacial Surgery, v. 68, n. 8, pag. 1859-1868, 2010.

JENSEN, S. S., BROGGINI, N., HJØRTING-HANSEN, E., SCHENK, R., BUSER, D. **Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. a histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs.** Clinical Oral Implants Research, v. 17, n. 3, pag. 43-78, 2006.

JUNQUEIRA, L. C., CARNEIRO, J. **Histologia básica.** Ed 10, Guanabara Koogan, cap. 07, pag. 136-148, 2004.

JUNQUEIRA L. C., CARNEIRO J. **Tecido ósseo. Histologia básica.** Ed. 08, Guanabara Koogan, Cap. 05, pag. 108-126, 1995.

KON, T., CHO, T. J., AIZAWA, T., YAMAZAKI, M., NOOH, N., GRAVES, D., GERSTENFELD, L. C., EINHORN, T. A. **Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related pro inflammatory cytokines during fracture healing.** Journal of Bone Mineral Research. The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research, v. 16, n. 6, pag. 1004-1014, 2001.

LAND, L., VROBERT, W., PRETEL, JR., HAKIMI, D. D. S., REZASETAYESH, D. M. D. **Maxillary Sinus Floor Elevation Using a Combination of DFDBA and Bovine-Derived Porous Hydroxyapatite: A Preliminary Histologic and Histomorphometric.** International Journal Periodontics Restorative Dentistry, v. 20, n. 06, pag. 574-583, 2000.

LAURENT, T. C. L., LAURENT, U. B. G., E FRASER, J. R. E. **The structure and function of hyaluronan. An overview.** Immunology and Cell Biology. V.74, n. 02, pag. 01-07, 1996.

LAURENT, T. C., LAURENT, U. B. G., E FRASER, J. R. E. **Functions of hyaluronan.** Annals of the Rheumatic Diseases. V. 54, n; 5, pag. 429-432, 1995.

LEHMANN, W., EDGAR, C. M. WANG, K. **Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) coordinately regulates the expression of specific matrix metalloproteinases (MMPs) and angiogenic factors during fracture healing, Bone, Elmsford.** v. 36, n. 2, pag. 300-310, 2012.

LINDGREN, C., MORDENFELD, A., JOHANSSON, C. B., HALLMAN, M. **A 3-year clinical follow-up of implants placed in two different**

biomaterials used for sinus augmentation. International Journal Oral Maxillofacial Implants, v. 27, n. 10, pag. 51-62, 2012.

LINDHE, J., LANG, P., ARAÚJO, M. **The anatomy of periodontal tissues.** Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Ed. 5, pag. 30-49, 2008.

LIRANI, A. P. R. **Estudo comparativo dos efeitos do ultra-som e do laser de baixa intensidade no reparo ósseo de tíbia de rato.** Dissertação (Mestrado)- Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, pag. 01-109, 2004.

LORENZETTI, M, MOZZATI, M., CAMPANINO, P. P., VALENTE, G. **Bone Augmentation of the Inferior Floor of the Maxillary Sinus With Autogenous Bone or Composite Bone Graft. A Histologic-Histomorphometric Preliminary Report.** International Journal Oral Maxillofacial. Implants, v. 13, n. 01, pag. 69-76, 1998.

LUTZ, R., NEUKAM, F. W., SIMION, M., SCHMITT, C. M. **Long-Term outcomes of bone augmentation on soft and hard-tissue stability. a systematic review.** Clinical Oral Implants Research, v. 26, n. 11, pag. 103-22, 2015.

MAIORANA, C., BERETTA, M., BATISTA GROSSI, G., SANTORO, F., SCOTT HERFORD, A., NAGURSKI, H. **Histomorphometric evaluation of anorganic bovine bone coverage to reduce autogenous grafts resorption. preliminary results.** Open Dentistry Journal, v. 25, n. 11, p. 71-87, 2011.

MARSELL, R., EINHORN, T. A. **The role of endogenous bone morphogenetic proteins in normal skeletal repair.** Injury, Bristol, v. 40, n. 03, pag. S4-S7, 2009.

MARSELL, R, EINHORN, T. A. **The biology of fracture healing.** Injury, v. 42, n. 06, pag. 551-555, 2011.

MARZOLA, C. **Os enxertos ósseos e de Biomateriais e os Implantes Osseointegrados.** Revista Brasileira de Cirurgia e Implantodontia, V. 08, n. 30, pag. 126-140, 2001.

MESA, F. L., ANEIROS, J., CABRERA, A., BRAVO, M. **Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease.** Histology and Histopathology, v. 17, n. 03, pag. 747-753, 2002.

MENDES, A. G. **Abordagem terapêutica da patologia inflamatória da articulação temporomandibular.** Dissertação (mestrado) Universidade Fernando pessoa, Pag. 15-44, 2012.

MISCH, C. E. **Biomateriais utilizados em implantes dentários. Implantes dentários contemporâneos.** Ed. 2, n. 08, pag. 271-302, 2000.

NIEMEYER, P., FECHNER, K., MILZ, S., RICHTER, W., SUEDEKAMP, N. P., MEHLHORN, A. T., PEARCE, S., KASTEN, P. **Comparison of mesenchymal stem cells from boné marrow and adipose tissue for boné regeneration in a critical size defect. Of the sheep tibia and the influence of platelet-rich plasma.** Biomaterials. V. 31, n. 13, pag. 35-72, 2010.

OKAMOTO, T., RUSSO, M.C. **Wound healing following tooth extraction. Histochemical study in rats.** Revista Faculdade Odontologia de Araçatuba, v. 2, n. 2, pag.153-169, 1973.

PAGNACCO, A., BARNES, S.Z., MORR, D., OGGERO, E. **Double-blind clinical trial vs. placebo of a new sodiumhyaluronate-based gingival gel.** Attualità Terapeutica Internazionale, v. 04, n. 08, pag. 1-12, 1997.

PELISSIER, P. H., MASQUELET, A. C., BAREILLE, R., MATHOULIN, S., AMEDEE, J. **Induced membranes secrete growth factors including vascular and osteoinductive factors and cold stimulate bone regeneration.** Journal of Orthopaedic Research, v. 22, pag. 73-79, 2004

PILLONI, A., BERNARD, G. W. **Low molecular weight hyaluronic acid increases osteogenesis in vitro.** Journal of Dental Research, v. 71, n. 09, pag. 574, 1992.

PILLONI, A., ANNIBALI, S., DOMINICI, F., PAOLO, S. D., PAPA, M., CASSINI, M. A., POLIMENI, A. **Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study.** Annali di Stomatologia, v. 02, n. 04, pag. 3-9, 2011.

PIRNAZAR, P., WOLINSKY, L., NACHNANI, S., HAAKE, S., PILLONI, A., BERNARD, G. W. **Bacteriostatic effects of hyaluronic acid.** Journal Periodontology, v. 70, n. 04, pag. 370, 1999.

PISTORIUS, A., GONTIYA, G., GALGALI, S. R. **The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy.** Quintessence International, v. 36, n. 12, pag. 531-538, 2005.

PRICE, R. D., MYERS, S., LEIGH, I. M., NAVSARIA, H. A. **The role of hyaluronic acid in wound healing. assessment of clinical evidence.** American Journal of Clinical Dermatology, v. 6, n. 07, pag. 393-402, 2005.

PURICELLI, E., PONZONI, D., CORSETTI, A., LANGIE, R., MORGANTI, M. A. **Estudo Histológico do Polímero Poliuretano da Mamona Implantado no Ângulo Mandibular de Ratos.** Revista Faculdade Odontologia Porto Alegre, v. 40, n. 01, pag. 37-41, 1999.

PURICELLI, E., DUTRA, N. B., PONZONI, D. **Histological Analysis of the Effects of a Static Magnetic Field on Bone Healing**

Process in Rat Femurs. Head Face Medicine, v. 02, n. 15, pag. 43, 2006.

RABBANI, G.M., ASH, M. M., E CAFFESSE, R. G. **The effectiveness of subgingival scaling and root planing in calculus removal.** Journal of Periodontology, v. 52, n. 05, pag. 119- 132, 1981.

RAJAN, P., DIVYA, N., CHETAN, S. K., LAKSHMAYYA, N. D. **Hyaluronic acid- a simple, unusual polysaccharide. a potential mediator for periodontal disease.** Universal Research Journal of Dentistry, v. 03, n. 01, pag. 113-119, 2013.

RICHARDSON, C. R., MELLONIG, J. T., BRUNSVOLD, M. A., MCDONNELL, H. T., COCHRAN, D. L. **Clinical evaluation of bio-oss. a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defect in humans.** Journal Clinical Periodontology, v. 26, n. 07, pag. 421-8, 1999.

RICKERT, D., SLATER, J. J., MEIJER, H. J., VISSINK, A., RAGHOEBAR, G. M. **Maxillary Sinus Lift With Solely Autogenous Bone Compared To A Combination Of Autogenous Bone And Growth Factors Or (Solely) Bone Substitutes. A Systematic Review.** International Journal Oral Maxillofacial Surgery, v. 41, n. 02, pag. 160-167, 2012.

RODRIGUES, S. V., ACHARYA, A. B., BHADBHADE, S., THAKUR, S. L. **Hyaluronan-containing mouthwash as an adjunctive plaque-control agent.** Oral Health and Preventive Dentistry, v. 08, n. 04, pag. 389-394, 2010.

SADAT MANSOURI, S., GHASEMI, M., SALMANI, Z., SHAMS, N. **Clinical Application of Hyaluronic Acid Gel for Reconstruction of Interdental Papilla at the Esthetic zone.** Department of

Periodontics, School of Dentistry, Dental Branch, Islamic Azad University, V.25, n. 02, pag. 152-157, 2013.

SALLUM, A. W., MARTINS, A. G., SALLUM, E. A. **A Doença periodontal e o surgimento de um novo paradigma.** Periodontia Médica. uma abordagem integrada. V. 01, pag. 21-40, 2004.

SANTOS, P. A. **Periodontite materna e prematuridade do recém-nascido. Estudo multicêntrico de caso-controlo.** Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Dentária, 2010.

SAPNA, N. E., VANDANA, K. L. **Evaluation of hyaluronan gel (Gengigel) as a topical applicant in the treatment of gingivitis.** Journal of Investigative and Clinical Dentistry, v. 02, n. 03, pag. 162-170, 2011.

SCHWARTZ, Z., GOLDSTEIN, M., RAVIV, E., HIRSCH, A., RANLY, D. M., BOYAN, B. D. **Clinical evaluation of demineralized bone allograft in a hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans. a computed tomography and histomorphometric study.** Clinical Oral Implants Research, v. 18, n. 02, pag. 204-211, 2007.

SENDYK, W. R., SENDYK, C. L. **Reconstrução óssea por meio do levantamento do assoalho do seio maxilar. In. Gomes LA.** Implantes osseointegrados. técnica e arte. Ed 02, cap. 07, pag. 109-131, 2002.

SHIMABUKURO, Y., TERASHIMA, H., TAKEDACHI, M., MAEDA, K., NAKAMURA, T., SAWADA, K. **Fibroblast growth factor-2 stimulates directed migration of periodontal ligament cells via PI3K/AKT signaling and CD44/hyaluronan interaction.** Journal of Cellular Physiology, v. 226, n. 03, pag. 809-821, 2011.

SIMÕES, F. G., SANTOS, G. P., OLANDOSKI, M., GUARIZA, O. **Analysis of accidents and complications in surgical removal of impacted mandibular third molars occurred.** Revista Sul Brasileira de Odontologia, v. 13, n. 04, 2005.

SLEVIN, M., KUMAR, S., GAFFNEY, J. **Angiogenic oligosaccharides of hyaluronan induce multiple signaling pathways affecting vascular endothelial cell mitogenic and wound healing responses.** Journal Biological Chemistry, v. 25, n. 43, pag. 410-465, 2002.

SOUSA, V. L. **Efeitos do ultra som de baixa intensidade sobre a consolidação óssea em fratura de ossos longos (rádio e ulna, tíbia e fíbula) em cães (Canis familiaris).** Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, pag. 01-127, 2003.

SOUSA, F. A. E. F., SILVA, J. A. **Avaliação e mensuração da dor em contextos clínicos e de pesquisa.** Revista Dor, v. 05, n. 04, pag. 408-429, 2004.

STERN, STERN R. **Hyaluronidases in cancer biology. Semin Cancer Biology.** Journal of Periodontology, v. 18, n. 04, pag. 275-280, 2008.

SU-GWAN, K., HAK-KYUN, K., SUNG-CHUL, L. **Combined implantation of particulate dentine, plaster of Paris and a bone xenograft (Bio-Oss®) for bone regeneration in rats.** Journal Cranio-maxillofacial Surgery, v. 29, pag. 282-288, 2001.

SUKUMAR, S· DRÍZHA, I. **Hyaluronic acid and periodontitis.** Acta Medica (Hradec Kralove), V.50, n. 04, pag.225-233, 2007.

TOLEDO FILHO, JR., MARZOLA, C., SANCHES, R. **The bone implants and the biomaterials and the osseointegrated implants.** Revista Brasileira Cirurgia e Implantodontia, v. 8, n. 03, p.127-160, 2001.

TORMENA, F. V. **Um modelo de remodelamento ósseo utilizando potenciais termodinâmicos generalizados.** Tese (Doutorado em Engenharia-PPGMNE) – Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, pag. 01-183, 2009.

URIST, M. R. **Bone Transplants and Implants. Fundamental and Clinical Bone Physiology.** Philadelphia. J.B. Lippincott, Pag. 331-368, 1982.

VIOLANT, D., MOR, C., SANTOS, A. **Evaluation of the effect of 0.8 % hyaluronic acid gel as coadjuvant to non-surgical periodontal therapy.** Pilot study. Dentum, v. 08, n. 04, pag. 149-154, 2008.

APÊNDICE

FICHA DE ANAMNESE

Nome: _____ Idade: _____
 Data de Nascimento: _____ Sexo: _____ Estado Civil: _____
 Endereço: _____
 RG: _____ . CPF: _____
 Telefone: _____ Cel: _____

Queixa principal e evolução da doença atual

Questionário de Saúde

Sofre de alguma doença: () Não () Sim -

Qual(is) _____

Está em tratamento médico atualmente? () Sim () Não

Gravidez: Sim () Não ()

Está fazendo uso de alguma medicação? () Não () Sim -

Qual(is) _____

Teve alergia? () Não () Sim -

Qual(is) _____

Já foi operado? () Não () Sim -

Qual(is) _____

Teve problemas com a cicatrização? Sim () Não ()

Teve problemas com a anestesia? Sim () Não ()

Teve problemas de hemorragia? Sim () Não ()

Sofre de alguma das seguintes doenças?

Febre Reumática: Sim () Não ();

Problemas cardíacos: Sim () Não ()

Problemas renais: Sim () Não ();

Problemas gástricos: Sim () Não ()

Problemas respiratórios: Sim () Não ();

Problemas alérgicos: Sim () Não ()

Problemas articulares ou reumatismo: Sim () Não ();

Diabetes: Sim () Não ()

Hipertensão arterial: Sim () Não ();

Hábitos: _____

Antecedentes familiares:

Outras observações importantes:

Declaro que as informações acima prestadas são totalmente verdadeiras.

 Local, Data

 Assinatura do Paciente

Pré-Operatório

Medicação: _____

Medidas:

Tragos\comissura Labial: _____

Ângulo de Mandíbula\Orbicular: _____

Obs: _____

Trans-Operatório

Fraturas dentárias e alveolares: Sim () Não ()

Luxação de dentes adjacentes: Sim () Não ()

Deslocamento de dentes: Sim () Não ()

Fraturas Mandibulares: Sim () Não ()

Dano Nervoso: Sim () Não ()

Técnica Cirúrgica:

Osteotomia: Sim () Não ()

Odontosecção: Sim () Não ()

Incisão Relaxante: Sim () Não ()

Numero De Tubete Anestésico: _____

Tempo Cirúrgico: _____

Obs: _____

Pós-Operatório

Complicações:

Presença de Edema: Sim () Não ()

Medidas:

Tragos\comissura Labial: _____

Ângulo de Mandibula\Orbicular: _____

Presença de Hematoma: Sim () Não ()

Presença de Fratura Radicular: Sim () Não ()

Presença de Fratura Mandibular: Sim () Não ()

Presença de Trismo: Sim () Não ()

Presença de Dor: Sim () Não ()

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Presença de Parestesia: Sim () Não ()

Presença de Hemorragia: Sim () Não ()

Presença de Alveolites: Sim () Não ()

Outros: _____



Universidade Anhanguera de São Paulo - UNIAN

Programa de Pós Graduação em Biomateriais



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Efeito do ácido hialurônico associado a enxerto ósseo na velocidade de neoformação óssea pós-exodontia.

Nome do Pesquisador: Rafaela Aleixo Corveloni

Orientador: Profa. Dra. Roberta Caroline Bruschi Alonso

Endereço: Av. Braz Leme, 3029, Santana, São Paulo - CEP.:02022-011

Telefone:(11) 29729000

Celular: (11) 971409508

Email: rcorveloni@hotmail.com

Informações e garantias ao voluntário

O sr (sra.) está sendo convidada (o) a participar desta pesquisa que tem como finalidade avaliar o efeito do ácido hialurônico associado a enxerto ósseo cicatrização óssea após extração dental.

O ácido hialurônico é um dos componentes essenciais da matriz extracelular, é uma substância produzida naturalmente pelo organismo, presente principalmente na pele e tem como característica facilitar o transporte celular. Possui várias funções fisiológicas e estruturais, que incluem interações celulares e extracelulares, interações com fatores de crescimento, regulação da pressão osmótica e lubrificação dos tecidos.

O osso bovino Lumina-Bone é um Produto obtido da matéria-prima natural da estrutura óssea de bovinos, comprovadamente controlados e rastreados desde o nascimento até o abate, atendendo plenamente as exigências do Ministério da Agricultura. Trata-se de um composto mineral do cálcio e fósforo, acelular, com extrema semelhança com o tecido ósseo mineral do corpo humano, sendo plenamente biocompatível.

A utilização de enxertos ósseos nessas áreas mostra-se como importante fator para o aumento da velocidade do processo de neoformação óssea e cicatrização após a extração dental.

Todo o estudo será realizado na clínica de Odontologia da Universidade Anhanguera de São Paulo – Unidade Santana.

Para tanto, nos pacientes selecionados com indicação de extração de terceiros molares inclusos, iremos remover o dente cirurgicamente e na mesma etapa iremos acrescentar o material de enxertia no alvéolo dental e será feita a correta sutura.

O paciente será orientado a retornar para avaliação pós-operatória, 7 dias após o procedimento cirúrgico. Nesse momento será requisitada a execução de um exame de tomografia computadorizada, que será repetida após 30 e 60 dias. Todos estes retornos serão previamente agendados com o pesquisador.

O exame é rápido e totalmente indolor, será realizado em um instituto de imagens sem custo algum para o paciente. Ressalta-se que a participação na pesquisa não acarretará em nenhum custo ao paciente.

Os riscos desta pesquisa são os riscos comuns aos procedimentos de extração de dental, são eles: trismo, dor, edema, hemorragia, alveolite, fraturas dentárias e alveolares, luxação de dentes adjacentes, deslocamento de dentes para regiões anatómicas nobres, fraturas mandibulares, dano nervoso temporário ou permanente. Cabe ressaltar que todos os cuidados serão tomados para evitar quaisquer complicações pós-exodontia e que o paciente receberá toda a assistência na eventualidade de alguma complicação. Caso ocorra qualquer complicação o paciente deverá entrar em contato com urgência com o pesquisador a qualquer hora ou dia, para os devidos cuidados.

Não há riscos adicionais relacionados ao preenchimento do alvéolo com o enxerto ósseo / ácido hialurônico pois o mesmo é uma substância produzida naturalmente pelo organismo e presente em tecidos como pele e músculos.

Como benefícios diretos da pesquisa, o paciente receberá o tratamento odontológico indicado (extração do terceiro molar), lembrando que um dente incluso poderá causar ao paciente problemas a médio e longo prazo, que

podem chegar a ser bastante graves se não for extraído, como pericoronarites, reabsorção radicular patológica, cistos e tumores odontogênicos, dor de origem desconhecida e riscos de fraturas mandibulares.

Adicionalmente, com a utilização do enxerto ósseo, espera-se que a regeneração óssea aconteça mais rapidamente e com melhor qualidade óssea, mas isso não pode ser totalmente garantido. Ao participar deste estudo, você contribuirá para o melhor entendimento da regeneração óssea após extração dental. A análise dos resultados trará informações importantes sobre o uso do ácido hialurônico e poderá beneficiar você e outros pacientes no futuro.

O sr (sra.) tem liberdade de se recusar a participar deste estudo e possui a garantia de plena liberdade para se retirar da pesquisa sem qualquer prejuízo em qualquer momento.

Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador e, se necessário, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa:

End: Av. Raimundo Pereira de Magalhães, 3305

Pirituba, São Paulo - SP CEP 05145-200

e-mail: cep.uniansp@anhanguera.com.br

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Ao fim da pesquisa o senhor (a) terá acesso ao resultado do estudo.

O sr (sra.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação. Diante de eventuais danos estará garantida sua indenização.

Todas as informações pessoais coletadas neste estudo são estritamente confidenciais, com total sigilo na manutenção da sua identidade e privacidade quando da divulgação dos dados da pesquisa.

Este documento é composto por duas vias, sendo uma destinada ao pesquisador e outra destinada ao voluntário.

Termo de Consentimento

Eu, _____, portador do RG _____, afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro ou pagamentos. Também entendo não ter qualquer ônus, e que participo com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa e eventual benefício clínico dela decorrente. A participação nesse estudo é totalmente voluntária. Fui ainda informado(a) de que posso me retirar desse(a) estudo / pesquisa / programa a qualquer momento, com plena liberdade de escolha, sem prejuízo para meu acompanhamento, e sem sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos.

No caso de intercorrências relacionadas diretamente ao estudo do qual estou participando, fui devidamente instruído a procurar assistência em saúde diretamente com os pesquisadores nos endereços acima relacionados. Eventuais dúvidas acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa ou com o tratamento individual poderão ser esclarecidas pelo(s) pesquisadora seguir identificados, ou pela entidade responsável/ Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição - pessoalmente ou por telefone. Confiro que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

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

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

Participante da Pesquisa

Pesquisador

Local e data: _____

ANEXO

UNIVERSIDADE
BANDEIRANTE ANHANGUERA-



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito do ácido hialurônico associado a enxerto ósseo na velocidade de neoformação óssea pós-exodontia.

Pesquisador: Rafael Aleixo Corveloni

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51103915.0.0000.5493

Instituição Proponente: ANHANGUERA EDUCACIONAL LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.340.069

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo de pesquisa encontra-se de acordo com a Resolução 466/12, não há impedimentos éticos para sua aprovação.

Assim, de acordo com o compromisso assumido pelo pesquisador no ato de submissão do projeto, fica estabelecido que o relatório deverá ser entregue, via Plataforma Brasil, 09/2016.

Lembrar que é responsabilidade do pesquisador acompanhar todos os trâmites de seu protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil, independente de qualquer mensagem enviada pelo sistema.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_587985.pdf	17/11/2015 23:30:33		Aceito
Outros	lattes.pdf	17/11/2015 23:14:08	Rafael Aleixo Corveloni	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	17/11/2015 23:02:09	Rafael Aleixo Corveloni	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetomestrado.doc	16/11/2015 20:33:27	Roberta Caroline Bruschi Alonso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	16/11/2015 20:33:11	Roberta Caroline Bruschi Alonso	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não