



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ÁCIDO HIALURÓNICO: UMA MOLÉCULA VERSÁTIL

Trabalho submetido por

Djéssika Eller Bezerra

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ÁCIDO HIALURÓNICO: UMA MOLÉCULA VERSÁTIL

Trabalho submetido por

Djéssika Eller Bezerra

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutora Alexandra Maia E Silva

Trabalho co-orientado por

Prof. Doutor Sérgio Antunes Félix

setembro de 2021

Tenho para mim a ideia de que nunca chegamos totalmente.

Vamos chegando.

Vamos deixando réstias de nós que se demoram mais tempo.

É a insistência num lugar que traz consigo o todo.

- André Pereira dos Santos -

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer toda a paciência, dedicação, disponibilidade e atenção que me foram prestadas pela Professora Doutora Alexandra Maia e Silva, minha orientadora, e pelo Professor Doutor Sérgio Félix, meu co-orientador, na orientação da realização não apenas deste trabalho, mas em toda a fase final deste ciclo da minha vida.

Gostaria de agradecer a todos os docentes do mestrado integrado de medicina dentária do Instituto Universitário Egas Moniz, pelos cinco anos de aprendizagem e crescimento intelectual e pessoal que me proporcionaram.

Quero estender um agradecimento especial a todo o departamento de Reabilitação Oral, o qual me acompanhou mais de perto nestes últimos três anos e possibilitou uma aprendizagem mais aprofundada e especializada nesta área.

Quero ainda agradecer a todos os meus colegas de curso, porque sozinha não teria sido possível. Por todos os bons e maus momentos, partilhámos muitos deles e aprendemos com todos eles.

De entre os colegas, estendo um agradecimento especial aos que me acompanharam de perto na parte clínica – Duarte Afonso, Iryna Potomska e José Correia – pela vossa paciência, companheirismo e dedicação; e à minha colega e amiga que se mostrou sempre disponível para a partilha de apontamentos e desabafos – Tatiana Rocha.

Aos meus amigos, que são família, Paula Silva, Márcio Serra, André Pereira dos Santos, Ana Marta Limpo, Filipe Fernandes, Ricardo Chendo e Andreia Bicho, que ao longo destes cinco anos (e bem antes disso) foram sempre incansáveis. Um muito obrigada por todos os momentos em que me estenderam a mão, o braço, e o ombro amigo nos altos e baixos desta montanha russa que tem sido a minha vida.

Por fim, gostaria de atribuir o agradecimento mais importante, mais sentido e mais significativo, à minha Mãe. Obrigada por toda a paciência, todo o apoio, toda a sabedoria, todos os conselhos, toda a orientação, todo o acompanhamento, todo o conhecimento, e todo o amor, durante toda a minha vida, e em especial nestes cinco anos. Nada disto seria possível sem você. Te amo!

RESUMO

O ácido hialurônico (AH) é um glicosaminoglicano (GAG) extremamente versátil e com distribuição ubíqua no corpo humano. A molécula é um polímero linear longo, que tem como unidade monomérica o dissacarídeo composto por Ácido D-glucurônico (GlcUA) e N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc). A estrutura permite que se apresente no corpo humano em diversas dimensões e conformações a que correspondem diferentes massas moleculares, e que estabeleça múltiplas ligações com outras moléculas. Deste modo, o AH participa em inúmeras funções fisiológicas, mas também podendo estar associado a patologias, o que aumenta a importância do seu estudo no âmbito da área da saúde.

De modo a compreender como é que atua, é necessário perceber os fundamentos químicos relacionados com a mesma, desde a sua síntese até à sua degradação. Esta revisão bibliográfica aborda a bioquímica e a genética do hialuronano, correlacionando com a sua aplicabilidade e versatilidade nas diversas áreas da medicina dentária.

A utilização do AH é uma opção de terapêutica não invasiva, clinicamente simples e eficaz no tratamento de algumas das principais disfunções temporomandibulares (DTM), tais como o deslocamento do disco com e sem redução, e de doenças articulares degenerativas como a osteoartrite e a osteoartrose. Neste contexto, a molécula assume funções mecânicas, química e trófica.

Outros ramos da medicina dentária que usufruem da versatilidade da molécula são a cirurgia e patologia oral, a periodontologia e a implantologia. Nestes casos, o hialuronano é utilizado como um tratamento coadjuvante, que estimula a cicatrização e neogénese dos tecidos envolvidos e ajuda a reduzir a inflamação e dor associadas.

Palavras-chave: ácido hialurônico, medicina dentária, versatilidade, aplicabilidade

ABSTRACT

Hyaluronic acid (HA) is an extremely versatile and ubiquitous glycosaminoglycan (GAG) in the human body. The molecule consists of a long linear polymer, which repeats a disaccharide monomer composed of D-glucuronic acid (GlcUA) and N-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc). Its chemical structure allows for it to appear in the human body in different dimensions and conformations, with different molecular masses, and to establish multiple bonds with other molecules. Thus, HA participates in numerous physiological and pathological functions, which justifies the importance of its study in the health field.

In order to understand how the substance works, it is necessary to understand the chemical fundamentals related to the molecule, from its synthesis to its degradation. This literature review addresses the biochemistry and genetic regulation of hyaluronan, thus clarifying its applicability and versatility in different areas of dental medicine. More specifically, its main uses in temporomandibular disorders, oral surgery, oral pathology, periodontology and implantology are explained.

HA is a non-invasive, clinically simple and effective treatment option in the treatment of some of the main temporomandibular disorders (TMD), such as disc displacement with and without reduction, and degenerative joint diseases such as osteoarthritis and osteoarthrosis. In this context, the substance assumes mechanical, chemical, and trophic functions.

Other branches of dentistry that benefit from the molecule's versatility are oral surgery and pathology, periodontology and implantology. In these cases, hyaluronan is used as an adjunctive treatment, which stimulates healing and neogenesis of the tissues involved and helps to reduce the associated inflammation and pain.

Keywords: hyaluronic acid, dental medicine, versatility, applicability

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO.....	13
II.	DESENVOLVIMENTO.....	15
1)	A MOLÉCULA	15
1.1)	Contexto Histórico	15
1.2)	Estrutura química	15
1.3)	Síntese	17
1.4)	Degradação.....	17
1.5)	Função e mecanismo	17
1.6)	Contraindicações	19
2)	BIOQUÍMICA & REGULAÇÃO GENÉTICA	19
2.1)	Vias de síntese.....	19
2.2)	Vias de Degradação.....	21
2.3)	O ácido hialurónico no corpo humano	23
2.3.1)	Recetores celulares	23
2.3.2)	O AH e a Inflamação	26
2.3.3)	O AH e a MEC.....	27
3)	DOR OROFACIAL.....	28
3.1)	Dor.....	28
3.2)	Dor Orofacial.....	28
3.3)	Disfunção Temporomandibular (DTM).....	29
3.3.1)	Classificação	29
3.3.2)	Sinais e sintomas.....	30
3.3.3)	Abordagem.....	31
3.4)	O Ácido Hialurónico & a DTM	31
3.4.1)	Indicações	32

3.4.2)	Protocolos de tratamento	32
3.4.3)	Mecanismos de ação	33
3.4.4)	Estudos/casos	35
4)	CIRURGIA & PATOLOGIA ORAL	36
5)	IMPLANTOLOGIA & PERIODONTOLOGIA	40
6)	OUTRAS APLICABILIDADES DO AH NA SAÚDE	42
III.	CONCLUSÃO.....	43
IV.	BIBLIOGRAFIA	45

Índice de Figuras

Figura 1 – Monómeros constituintes e ligações químicas do ácido hialurónico. Adaptado de Rodwell et al., 2018.	15
Figura 2 – Polimerização e estrutura molecular do ácido hialurónico. Adaptado de Rodwell et al., 2018.	16
Figura 3 - Localização dos genes associados à função, síntese e degradação do AH. Adaptado de Csóka et al., 1999; Day & Prestwich, 2002; Heldin et al., 2019.	20
Figura 4 - Via de síntese das enzimas da família HAS e do ácido hialurónico. Adaptado de Joy et al., 2018; Skandalis et al., 2019; R. Tammi et al., 2011.	20
Figura 5 - Estrutura simplificada do recetor CD44. (1) Módulo de ligação; (2) domínio variável; (3) domínio transmembranar <i>single chain</i> ; (4) domínio citoplasmático. Adaptado de C. Chen et al., 2018; Ponta et al., 2003.	24
Figura 6 - <i>Splicing</i> alternativo dos transcritos do gene CD44. Adaptado de C. Chen et al., 2018; Ponta et al., 2003.	25
Figura 7 - O comportamento do ácido hialurónico consoante a pressão na articulação temporomandibular. Disco articular (1 - cinzento). Fossa mandibular do osso temporal (2). Cêndilo da mandíbula (3). Fibrocartilagem articular (4 - azul). Ácido hialurónico (5 – laranja). Pontes de hidrogénio (6 – verde). Adaptado de Cascone et al., 2002.	34

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação DC/TMD. Adaptado de Schiffman & Ohrbach, 2016. Nota: encontram-se sublinhadas as indicações para tratamento com ácido hialurónico.....	30
Tabela 2 - Resumo dos efeitos e aplicabilidades do AH na cirurgia e patologia oral. Tabela adaptada de Alcântara et al., 2018; De Souza et al., 2020; Gocmen et al., 2017.	39
Tabela 3 - Resumo dos efeitos e aplicabilidades do AH na implantologia e periodontologia. Tabela adaptada de Cervino et al., 2021; Eliezer et al., 2019; Mansouri et al., 2013.	41

Lista de Abreviaturas:

aa – Aminoácidos

AH – Ácido hialurónico (ou hialuronano)

ATM – Articulação temporomandibular

BMP-2 – Proteína morfogénica óssea 2 (*Bone morphogenic protein 2*)

DTM – Disfunção temporomandibular

FT – Fator tecidual (Fator de coagulação III)

GAG – Glicosaminoglicano

GlcUA – Ácido D-glucurónico

GlcNAc – N-acetil-D-glucosamina

HAS – Hialuronano sintetase

HS – Hialuronato de sódio

MEC – Matriz extracelular

PA – Pressão atmosférica

TA – Triamcinolona

TNF- α – Fator de necrose tumoral α (*Tumor necrosis factor α*)

TSG-6 – Proteína codificada pelo gene 6 induzível pelo fator de necrose tumoral (*TNF stimulated gene 6 protein*)

I. INTRODUÇÃO

O ácido hialurónico (AH) é um glicido com elevado valor fisiológico. Esta molécula, quimicamente, corresponde a um glicosaminoglicano (GAG) não sulfatado de elevada massa molecular. A molécula está presente na matriz extracelular (MEC), na pele, no fluido sinovial, entre muitos outros órgãos e estruturas do corpo humano (Bukhari et al., 2018; Casale et al., 2016; Rodwell et al., 2018).

Inicialmente, o AH foi considerado apenas como substância de preenchimento de espaço inerte que tinha a capacidade de interagir com moléculas de água, desempenhando assim funções estruturais e prevenindo a desidratação (Petrey & de la Motte, 2014). No entanto, o conhecimento sobre esta molécula evoluiu muito ao longo dos anos, e sabemos hoje que esta molécula desempenha funções muito diversas, dinâmicas e complexas.

A biossíntese e o catabolismo do hialuronano são processos rigidamente controlados, assim como a sua organização nos tecidos e a regulação na sinalização celular, cruciais para a homeostase dos tecidos (Heldin et al., 2019). A sobre-produção de hialuronano desempenha papéis essenciais na inflamação e no cancro, sendo observados elevados níveis séricos e tecidulares de AH nestas situações (W. Chen & Abatangelo, 1999; Skandalis et al., 2019). O AH participa na regulação genética, facilitando a interação entre fatores de crescimento e recetores celulares, levando a um aumento expressão de genes que reforçam a estrutura dos tecidos (De Servi et al., 2018).

A complexidade da expressão genética envolve a regulação da transcrição, tradução e modificações pós-traducionais das enzimas de síntese e catabolismo do hialuronano. Em condições patológicas, tais como em doenças metabólicas e inflamatórias, podem ocorrer modificações ou sobre-expressão das enzimas envolvidas resultando numa acumulação de AH (Heldin et al., 2019).

No âmbito da medicina dentária, o AH tem aplicabilidade nos processos inflamatórios crónicos e agudos que decorrem na cavidade oral, tais como a gengivite e periodontite. A molécula em causa surge também como uma opção de tratamento dos sintomas das disfunções da articulação temporomandibular, como um reforço nos processos de cicatrização após cirurgias e úlceras orais, e alívio das morbilidades associadas aos mesmos, mas também como uma opção de tratamento estético intra e extra-oral (Casale et al., 2016; Manfredini et al., 2010).

As disfunções temporomandibulares podem estar relacionadas a diversas estruturas orofaciais, e são frequentemente associadas a sintomatologia crônica (Okeson & de Leeuw, 2011). A abordagem a este tipo de disfunção é multidisciplinar, desde o diagnóstico ao tratamento, passando por domínios psicológicos, fisiopatológicos, sociais e culturais (K. Ferreira et al., 2009). Assim, existem várias opções de tratamento não invasivos e invasivos, sendo atribuída a preferência aos primeiros e à combinação de terapêuticas. De entre os tratamentos não invasivos descritos na literatura, destaca-se a viscosuplementação com ácido hialurônico por ser uma abordagem relativamente simples e eficaz (Januzzi, 2018).

A utilização do ácido hialurônico no âmbito da cirurgia e da patologia oral tem sido cada vez mais explorada. No entanto, ainda será necessária muita investigação para compreender melhor os seus mecanismos, e realizar *guidelines* para a sua utilização. Por outro lado, a literatura já descreve várias vantagens, desde o controlo da inflamação, edema e dor associadas, estimulação da cicatrização, regulação da hemorragia, redução da quantidade e persistência de lesões orais e da sintomatologia relacionada às mesmas (Alcântara et al., 2018; Casale et al., 2017; De Souza et al., 2020; Gocmen et al., 2017).

No âmbito da implantologia e da periodontologia, a aplicação de AH é utilizada correntemente como tratamento coadjuvante de múltiplas terapias. A molécula tem aplicabilidade como substância para tratamento de superfície de implantes, como terapia adicional a tratamentos periodontais cirúrgicos e não cirúrgicos, e como material capaz de reconstituir a papila interdentária (Cervino et al., 2021; Eliezer et al., 2019; Mansouri et al., 2013).

II. DESENVOLVIMENTO

1) A MOLÉCULA

1.1) Contexto Histórico

Em 1934 John Palmer e Karl Mayer, descreveram um composto glicosaminoglicano – o ácido hialurónico - que se pode encontrar fisiologicamente nos tecidos conjuntivos de mamíferos e ser isolado da matriz extracelular, mais especificamente do fluído sinovial e da cartilagem articular, mas também da pele, do corpo vítreo dos olhos, dos tendões e do cordão umbilical. Esta molécula pode ser também obtida através do processo de fermentação de determinadas bactérias (Barbosa et al., 2020; Yeung et al., 2006).

1.2) Estrutura química

O ácido hialurónico (AH) - $[C_{28}H_{44}N_2O_{23}]_n$ - é um glicosaminoglicano (GAG). Esta molécula consiste num polímero linear longo, com repetições do monómero dissacarídeo Ácido D-glucurónico (GlcUA) e N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc). Estes monómeros ligam-se através de ligações glicosídeas $\beta 1-3$ e $\beta 1-4$, alternadamente, formando assim o polímero $[\beta(1,4)\text{-GlcUA}\beta(1,3)\text{-GlcNAc}]_n$, conforme ilustrado nas figuras 1 e 2 (Bukhari et al., 2018; Heldin et al., 2019; O'Regan et al, 1994; Rodwell et al., 2018; Weigel et al, 1997; Wight, 2017).

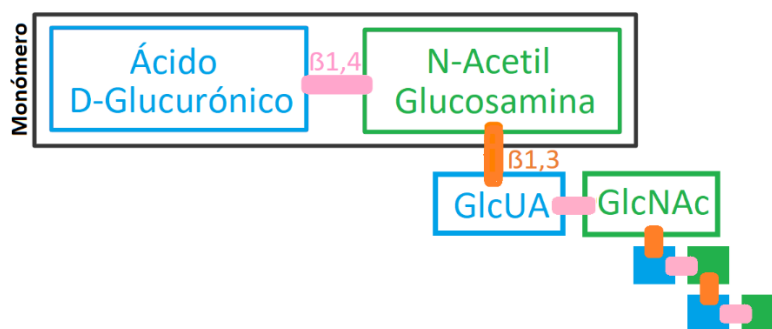


Figura 1 – Monómeros constituintes e ligações químicas do ácido hialurónico. Adaptado de Rodwell et al., 2018.

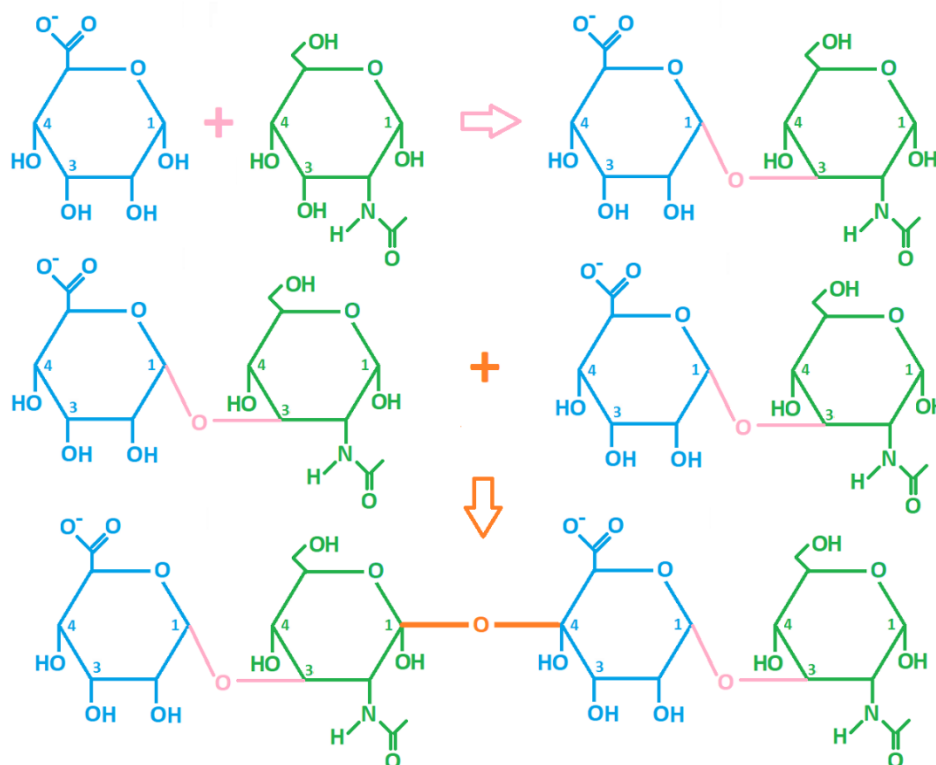


Figura 2 – Polimerização e estrutura molecular do ácido hialurónico. Adaptado de Rodwell et al., 2018.

A sua estrutura molecular, com numerosos locais de ligação, permite que o AH seja modificado com diferentes grupos reativos, abrindo um vasto leque de possibilidades para a produção de diversos biomateriais (Highley et al., 2016).

A pH neutro, a molécula apresenta uma carga negativa (Joy et al., 2018). No organismo, a mesma apresenta-se sob a forma de sal - hialuronato de sódio - , uma vez que os grupos éster (COO^-) do AH ligam-se a iões de sódio (Na^+) (Yeung et al., 2006).

O AH pode apresentar-se no corpo humano com diversas dimensões, a que correspondem diferentes massas moleculares. O hialuronano de baixa massa molecular varia normalmente entre os 50 e os 500kDa, no entanto existem moléculas de menores dimensões designadas de AH de muito baixa massa molecular, podendo ser inferiores a 6kDa (Joy et al., 2018). O ácido hialurónico de elevada massa molecular pode chegar até aos 10000 kDa e é um dos principais componentes de matrizes intercelulares e pericelulares (Skandalis et al., 2019; Stern, 2004).

1.3) Síntese

O hialuronano é sintetizado por uma família de três enzimas designadas hialuronano sintetase (HAS) 1, 2 e 3 (Heldin et al., 2019). Estas enzimas têm múltiplos domínios transmembranares, e contrariamente ao que ocorre na síntese de outros GAGs, as HAS sintetizam o AH diretamente para o espaço pericelular (Wight, 2017).

1.4) Degradação

O AH é degradado por ação das células endoteliais, por atividade de enzimas hialuronidases – como as HYALs, e pela ação de espécies reativas de oxigénio (ROS), as quais são continuamente originadas no contexto fisiológico e/ou inflamatório (Erickson & Stern, 2012).

Cerca de 30% dos 15 g de hialuronano, presentes em média no indivíduo adulto, é degradado localmente por meio das ações de hialuronidases e ROS. Os restantes 70% são transportados pela linfa aos nódulos linfáticos. Neste local, a molécula liga-se aos recetores LYVE-1, presentes nas células endoteliais que revestem os nódulos. Estas células são as principais responsáveis pela degradação do AH. Apenas uma pequena parte é transportada para a corrente sanguínea, a maior parte da qual é degradada pelas células endoteliais presentes no fígado e nos rins (Fraser et al, 1997; McCourt et al, 2004; Duterme et al, 2009; Erickson & Stern, 2012; Heldin et al., 2019).

1.5) Função e mecanismo

A composição química do hialuronano permite que se ligue a diferentes recetores celulares, tais como o CD44, RHAMM, CDC37, USP17 e LYVE-1, e também a diversas proteínas da MEC, tais como a fibrina, o fibrinogénio, a fibronectina e a família de proteoglicanos de ligação ao hialuronano - as hialaderinas (Day & Prestwich, 2002; Skandalis et al., 2019; Wight, 2017).

As hialaderinas podem ser subdivididas em dois grupos, consoante tenham ou não na sua constituição o domínio de ligação ao AH denominado de módulo de ligação (“*Link module*”) (Wight, 2017). O módulo de ligação consiste numa sequência de cerca de 100 aminoácidos (aa), que foi identificada pela primeira vez numa proteína de ligação isolada a partir de cartilagem. Essa proteína de ligação é constituída por um domínio de

imunoglobulina seguido de dois domínios consecutivos do módulo de ligação. Esta mesma sequência de três domínios pode ser encontrada no domínio G1 de algumas hialaderinas da superfamília do módulo de ligação, como a *versican*, *aggrecan*, *neurocan* e *brevican* (Day & Prestwich, 2002).

Existem apenas dois recetores celulares de hialuronano identificados com o módulo de ligação – o CD44 e o LYVE-1 (Prevo et al., 2001). O recetor CD44 é o principal recetor de AH e caracteriza-se por ser uma glicoproteína transmembranar do tipo não-cinase. O mesmo apresenta diversas funções incluindo a fixação, organização e renovação da matriz extracelular pericelular através da adesão célula-célula e célula-MEC, mantendo assim a estrutura de órgãos e tecidos (Day & Prestwich, 2002). Este recetor participa também na mediação da ativação e migração de linfócitos em processos inflamatórios, e ainda na ativação das vias de sinalização celular que induzem a proliferação celular, aumentam a sobrevivência celular, modulam as alterações de conformação do citoesqueleto e aumentam a mobilidade celular (C. Chen et al., 2018; Goodison et al., 1999). A diversidade de funções deste recetor está relacionada com a sua apresentação em diversas isoformas, que por sua vez advêm da sua complexa regulação genética.

Assim, os proteoglicanos e recetores celulares da superfamília do módulo de ligação unem-se ao AH formando enormes complexos, estabilizados por proteínas de ligação comuns específicas, fornecendo a função de suporte de carga nas cartilagens articulares, conferindo elasticidade aos vasos sanguíneos, e contribuindo para a integridade da estrutura de muitos tecidos, tais como a pele e o cérebro (Watanabe et al., 1997; Yamaguchi, 2000).

O Hialuronano tem grande relevância durante a embriogénese e morfogénese, desenvolvimento, cicatrização de feridas, função e estrutura dos tecidos, promovendo a proliferação e mobilidade celular, regulando a adesão entre células e entre células e a MEC, regulando a diferenciação, e participando ainda na reparação e regeneração celulares e processos inflamatórios (Day & De La Motte, 2005; De La Motte & Kessler, 2015; Highley et al., 2016; Skandalis et al., 2019; Stern, 2004).

1.6) Contraindicações

Existem algumas contra-indicações para a utilização do AH como substância injetável. A aplicação não deve ser feita em:

- Grávidas;
- mulheres que estejam em período de amamentação;
- indivíduos com hipersensibilidade conhecida;
- zonas com implantes cutâneos ou subcutâneos permanentes;
- regiões da epiderme previamente acometidas por inflamações, feridas ou doença ativa de pele (Moraes et al., 2017).

2) *BIOQUÍMICA & REGULAÇÃO GENÉTICA*

“A MONTANTE”

As vias metabólicas do AH são cuidadosamente reguladas por enzimas de síntese (HAS1, HAS2, HAS3) e enzimas catabólicas (HYAL1, 2, PH-20, KIAA1199 e TMEM2). A molécula é reconhecida por recetores da superfície celular no que diz respeito à sua absorção, internalização e degradação (Heldin et al, 2013; Zhang et al, 2014; Yamoto et al., 2017; Heldin et al., 2019).

2.1) Vias de síntese

A família de três enzimas transmembranares designadas por Hialuronano sintetase I (HAS1), HAS2 e HAS3 encontram-se presentes na camada interna da membrana citoplasmática (Abatangelo et al., 2020). A síntese destas enzimas encontra-se rigidamente regulada pela atividade dos seus respetivos genes. O gene HAS1 (localizado no braço longo do cromossoma 19 - 19q13.41) dá origem a quatro transcritos funcionais distintos, enquanto o gene HAS3 (localizado no braço longo do cromossoma 16 - 16q22) dá origem a cinco transcritos diferentes de RNA, ambos devido ao fenómeno de *splicing* alternativo. Por outro lado, o HAS2 (localizado no braço longo do cromossoma oito - 8q24.12) origina apenas um transcrito funcional de RNA (ver Figura 3). No entanto, além do seu segmento codificante de proteína, apresenta um fragmento não-codificante de RNA, dando origem a um transcrito *antisense* (HAS-AS1), conforme representado pela figura 4 (Heldin et al., 2019; R. Tammi et al., 2011).

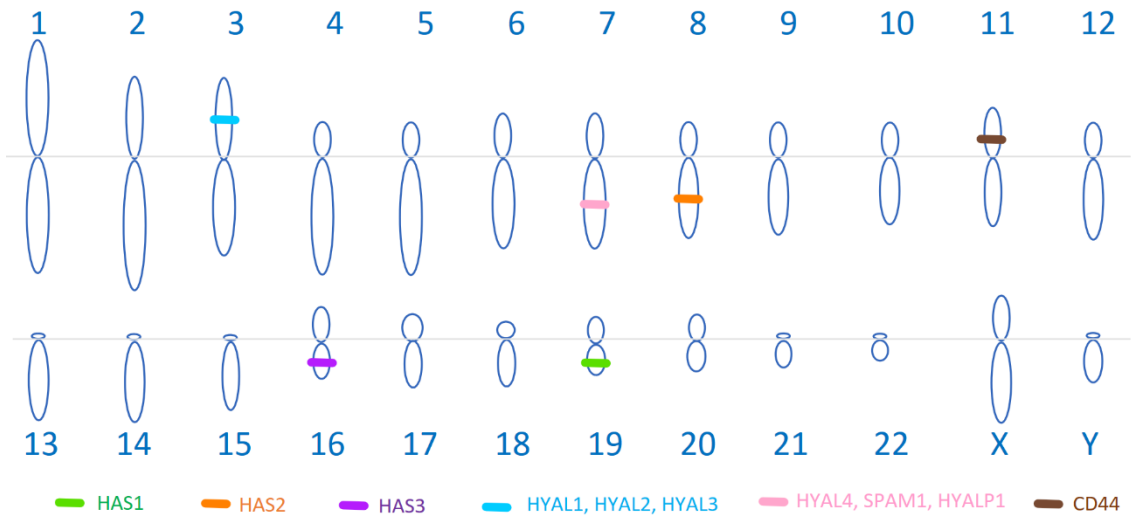


Figura 3 - Localização dos genes associados à função, síntese e degradação do AH. Adaptado de Csóka et al., 1999; Day & Prestwich, 2002; Heldin et al., 2019.

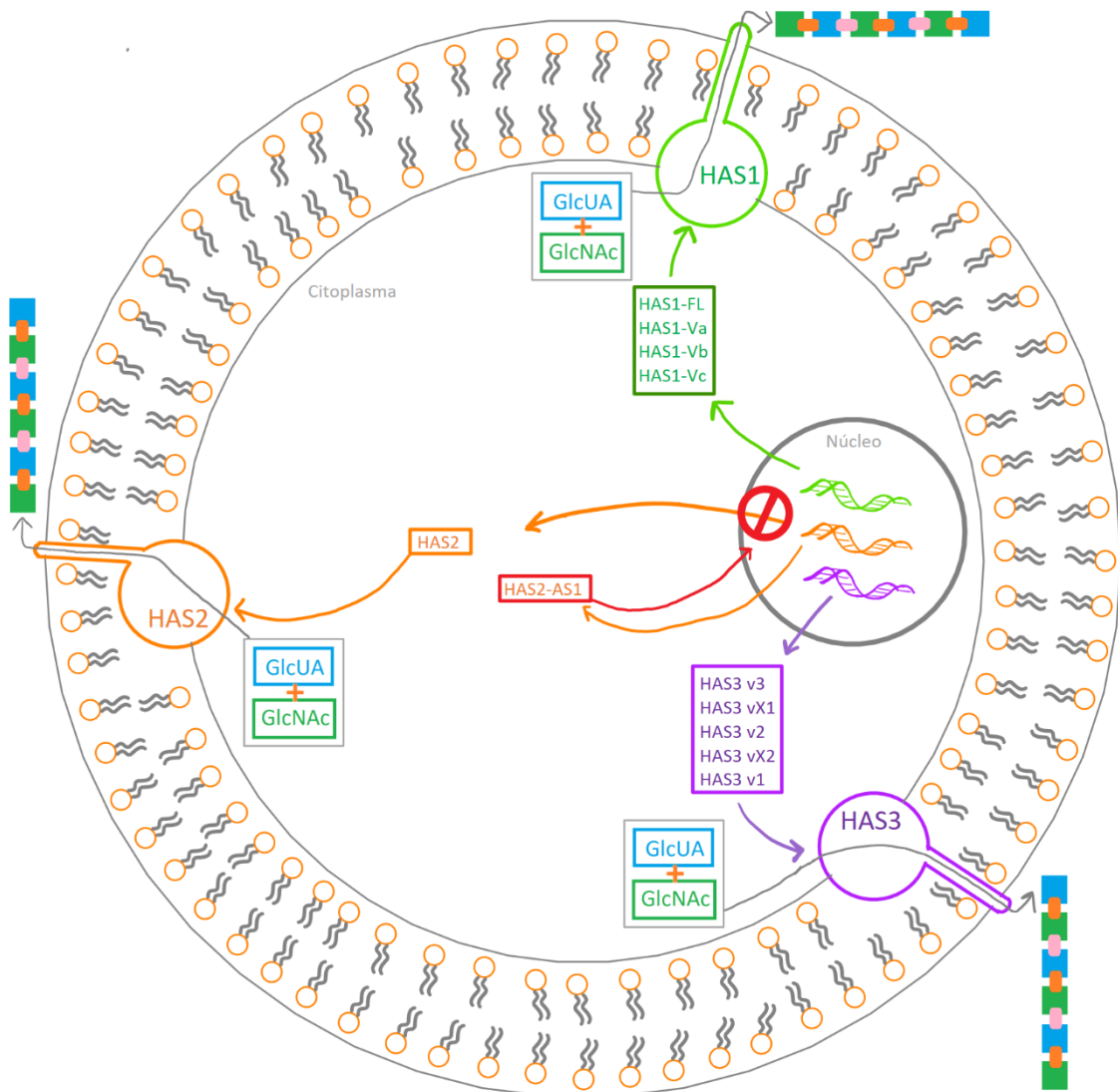


Figura 4 - Via de síntese das enzimas da família HAS e do ácido hialurônico. Adaptado de Joy et al., 2018; Skandalis et al., 2019; R. Tammi et al., 2011.

A regulação da biossíntese de ácido hialurônico é bastante complexa, sendo que as três enzimas podem expressar-se de diversas formas e intensidades. As enzimas HAS podem aumentar a sua atividade na presença de inflamação ou quando associadas a mecanismos carcinogênicos, originando um excesso de ácido hialurônico com variadas massas moleculares (Abatangelo et al., 2020; Skandalis et al., 2019).

O consenso atual define que a HAS3 produz moléculas de massa molecular inferior, quando comparadas com o AH produzido pelas HAS1 e HAS2 (Abatangelo et al., 2020). Sabe-se que a atividade das HAS é regulada por citocinas e fatores de crescimento, no entanto os seus mecanismos ainda não estão completamente elucidados (Skandalis et al., 2019).

Em 2019, Heldin e colegas descreveram que o hialuronano sintetizado pelas três isoformas pertencentes à família HAS difere funcionalmente consoante o contexto e os estímulos envolvidos. Quantidades elevadas de AH encontram-se associadas a todos os processos de doença que envolvem danos aos tecidos, incluindo inflamações persistentes e progressão para cancro. Assim, é necessária uma melhor compreensão dos mecanismos de ativação e regulação de cada uma das isoformas pertencentes à família HAS, para uma melhor compreensão do AH em condições patológicas.

O papel das modificações pós-traducionais que afetam a estabilidade e a atividade das HAS devem ser elucidadas, assim como os papéis da sinalização mediada por hialuronano, através dos seus recetores, na regulação do destino celular. Tal conhecimento sobre a biologia do AH pode desvendar aplicabilidades terapêuticas na inflamação e no cancro (Heldin et al., 2019).

2.2) Vias de Degradação

O ácido Hialurônico pode ser degradado através de dois mecanismos distintos, sendo o primeiro e principal pela atividade enzimática das hialuronidases, e o segundo através de reações de oxidação que levam à clivagem das moléculas. Globalmente, existem três grandes classes de hialuronidases, sendo a primeira uma classe de enzimas procarióticas do tipo eliminase. A segunda classe é composta pelas enzimas eucarióticas predominantes que degradam o hialuronano através de reações de hidrólise. A terceira classe, composta por β -endoglucuronidases, é encontrada apenas em sanguessugas, crustáceos e alguns parasitas (Erickson & Stern, 2012; Stern, 2004).

O genoma humano apresenta seis genes que codificam para hialuronidasas pertencentes à segunda classe mencionada previamente. As enzimas em causa apresentam cerca de 40% das suas composições sequenciais de aminoácidos idênticas entre si, presumidamente representando as zonas críticas de maior atividade enzimática. Os seis genes encontram-se agrupados em dois grupos de três genes. O primeiro grupo, constituído pelos genes HYAL1, HYAL2 e HYAL3, localiza-se na posição 21.3 do braço curto do cromossoma três (3p21.3). O segundo grupo, constituído pelos genes HYAL4 e SPAM1, e ainda pelo pseudogene HYALP1, localiza-se na posição 31.3 do braço longo do cromossoma sete (7q31.3) (Csóka et al., 1999).

A hialuronidase-1 (HYAL1) desempenha o seu máximo de atividade em meio ácido, sendo considerada uma enzima lisossomal. Também designada por hialuronidase sérica por ser a mais abundante no soro, a HYAL1 encontra-se no domínio intracelular em vários tecidos - maioritariamente no fígado, mas também nos rins, no coração e nos pulmões. Nem todos os tecidos que apresentam a atividade enzimática da HYAL1 sintetizam a mesma, podendo a origem desta enzima nesses locais estar associada a processos de endocitose de partículas presentes no soro para o meio intracelular. Assim, apesar da enzima apresentar uma instabilidade relativa no meio ácido lisossomal, o processo de endocitose constitui uma solução para a atividade intracelular contínua da mesma, que de outro modo não seria possível (Gasingirwa et al., 2010). Esta hialuronidase é capaz de degradar AH de qualquer dimensão, originando predominantemente produtos tetrassacarídeos (Stern, 2004).

A hialuronidase-2 (HYAL2) encontra-se presente na superfície celular, mas também no interior das células. Enquanto sua atividade enzimática degrada o ácido hialurónico, esta molécula apresenta uma atividade não-enzimática que interfere com a ligação CD44-AH. Através destes dois mecanismos, a enzima em causa é descrita como uma moduladora crítica da interação entre a célula e o seu meio pericelular, mais especificamente o glicocálice, estando assim envolvida na regulação da mobilidade celular (Dutermé et al., 2009). A atividade enzimática da HYAL2 utiliza AH de elevada massa molecular como substrato, originando um produto final de aproximadamente 20kDa, correspondente a cerca de 50 dissacarídeos (Stern, 2004).

O principal mecanismo de degradação do hialuronano conta com a atividade conjunta das enzimas HYAL1 e HYAL2, utilizando o AH de elevada massa molecular como substrato inicial e tendo o ácido D-glucurónico e a N-acetil glucosamina como

produtos finais (Erickson & Stern, 2012; Stern, 2004). No indivíduo adulto, o ciclo catabólico descrito degrada, em média, cerca de 5g de AH diariamente, disponibilizando 5g dos monómeros constituintes da molécula a cada vinte e quatro horas (Stern, 2004).

A enzima HYAL3 encontra-se predominantemente na medula óssea, nos testículos e no cérebro, no entanto não representa um papel significativo na degradação do AH (Csóka et al., 1999; Joy et al., 2018). O mesmo se aplica à HYAL4, que pode ser encontrada na placenta e no músculo esquelético (Csóka et al., 1999; Stern, 2004). A enzima SPAM1 (*sperm adhesion molecule 1*), também designada de HYAL-PH20, é a hialuronidase com maior atividade nos mamíferos (Joy et al., 2018). No indivíduo adulto, esta enzima encontra-se maioritariamente nos espermatozóides, e em menores quantidades no epidídimo, nas vesículas seminais e na próstata. Adicionalmente, a PH20 pode ser encontrada em quantidades aberrantes em situações de malignidade (Erickson & Stern, 2012). Esta enzima apresenta capacidade de degradar AH de qualquer massa molecular, desempenhando uma função fundamental na fecundação, permitindo ao espermatozóide penetrar uma camada rica em hialuronano que envolve o óvulo (Csóka et al., 1999; Joy et al., 2018). O HYALP1 é um pseudogene, sendo transcrito, mas não dando origem a uma proteína funcional (Stern, 2004).

“A JUSANTE”

2.3) O ácido hialurónico no corpo humano

Skandalis, Karalis e Heldin (2019) afirmam que em condições fisiológicas, o AH de elevada massa molecular - de cerca de 1×10^6 Da – encontra-se profuso no corpo humano, sendo um dos principais componentes de matrizes intercelulares e pericelulares. Além do seu destaque na matriz extracelular, esta molécula também está presente no interior das células - no citoplasma e no núcleo - onde afeta a mitose e a mobilidade celular devido à sua associação com o fuso mitótico, RHAMM e microtúbulos (Heldin et al., 2019; Skandalis et al., 2019; Yang et al., 1994).

2.3.1) *Recetores celulares*

Como referido anteriormente nesta revisão, a interação entre o AH e as hialaderinas constituem um papel fundamental na estabilidade e flexibilidade das matrizes intercelulares e pericelulares, contribuindo ainda para os processos de

sinalização celular através dos recetores do hialuronano (Banerji et al., 1999; Day & De La Motte, 2005; Day & Prestwich, 2002; Toole, 2004). Assim, as diferentes formas de AH desempenham um papel ativo em processos biológicos tais como o crescimento e migração celulares, através da ligação a recetores como o CD44, RHAMM, CDC37, HARE, LYVE-1 e USP17 (Heldin et al., 2019; Ponta et al., 2003; Skandalis et al., 2019).

O principal recetor do AH - CD44 - é uma glicoproteína não-cinásica com um único domínio transmembranar (“*single-chain*”), presente em diversos tecidos conjuntivos e em células embrionárias estaminais, sendo um reconhecido marcador molecular de células estaminais cancerígenas. Esta molécula apresenta quatro domínios: domínio de ligação, domínio variável, domínio transmembranar e um domínio citoplasmático; conforme ilustrado na Figura 5 (C. Chen et al., 2018).

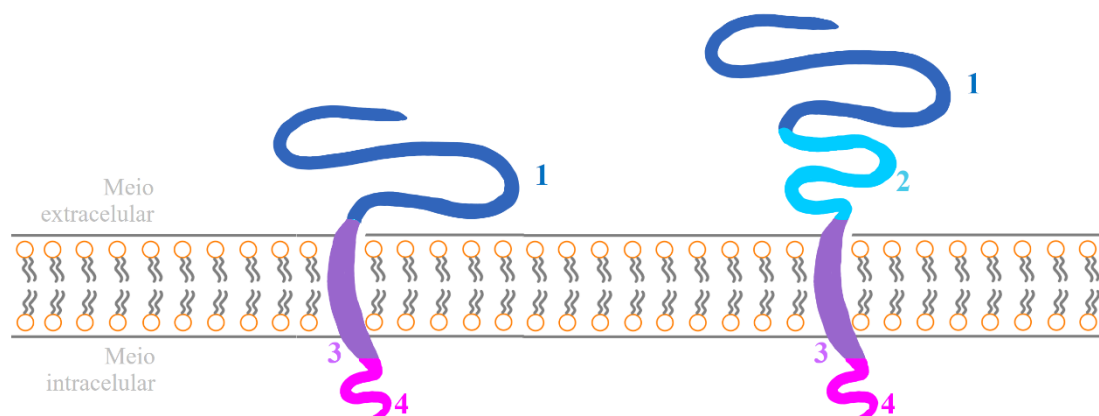


Figura 5 - Estrutura simplificada do recetor CD44. (1) Módulo de ligação; (2) domínio variável; (3) domínio transmembranar *single chain*; (4) domínio citoplasmático. Adaptado de C. Chen et al., 2018; Ponta et al., 2003.

O gene CD44 está localizado no braço curto do cromossoma 11 (11p13 – Ver Figura 3), e apresenta uma complexa regulação genética, possibilitando uma ampla diversidade de isoformas do recetor em causa e consequentemente uma grande variedade de funções (Day & Prestwich, 2002). Este gene é constituído por vinte variantes de exões, dez *standard* (1-10) e dez variantes (v1-10), sendo que um dos variantes (v1) codifica um codão *stop*, não estando presente em produtos de transcrição funcionais. Os dez exões *standard* encontram-se em todas as isoformas da glicoproteína, sendo os únicos presentes nas isoformas CD44 mais comuns, designadas CD44s. Em contraste, as glicoproteínas sintetizadas com a contribuição de exões variantes designam-se CD44v (Goodison et al., 1999; Ponta et al., 2003). Estes exões variantes sofrem fenómenos de *splicing* alternativo, antes da tradução - ver Figura 6 (C. Chen et al., 2018). Sobre estes CD44v sabe-se ainda

que podem ser encontrados em quantidade aberrante em vários tumores humanos (Ponta et al., 2003). O CD44 passa ainda por modificações pós-traducionais, como por exemplo a glicosilação de tipo-O e tipo-N do seu domínio extracelular, que afeta diretamente a sua afinidade de ligação ao hialuronano (Lesley et al., 1997).

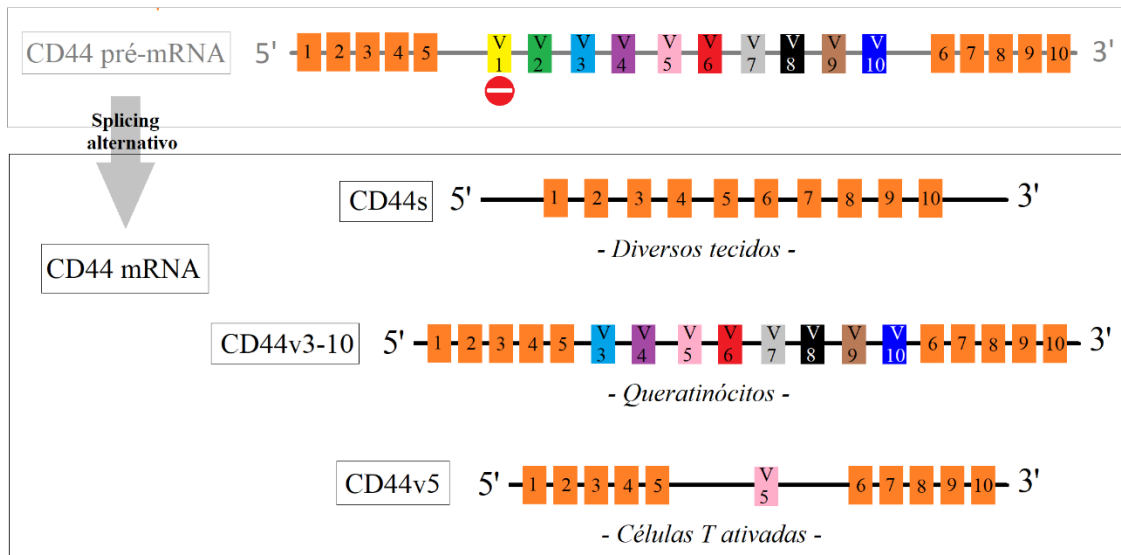


Figura 6 - *Splicing* alternativo dos transcritos do gene CD44. Adaptado de C. Chen et al., 2018; Ponta et al., 2003.

O AH ativa o CD44 ao ligar-se ao seu módulo de Ligação – uma região amino-terminal globular de 90 aa - alterando a sua conformação e permitindo a ligação de outras proteínas ou elementos do citoesqueleto, que por sua vez ativam vias de sinalização induzindo processos de proliferação, adesão, migração e invasão celulares (Ponta et al., 2003). De acordo com a revisão de Ponta e colegas (2003), o CD44 desempenha todas as suas funções através de três mecanismos de ação:

- 1) CD44 como molécula de ligação da superfície celular
- 2) CD44 como co-recetor e modulador de vias de sinalização
- 3) CD44 como organizador do esqueleto cortical de actina

Relativamente ao primeiro mecanismo de ação, parte-se do princípio de que a capacidade e afinidade de ligação do CD44 aos seus vários ligandos é regulada por processos intracelulares, através de modificações à estrutura química da molécula ou do aumento da quantidade da mesma na superfície celular. As ligações recetor-ligando estabelecidas podem resultar (1) na ativação de mecanismos de sinalização intracelular, ou em funções mais passivas permitindo, por exemplo, a (2) adesão entre células que expressam CD44, ou desempenhando um papel de (3) plataforma especializada para a

acumulação de fatores de crescimento ou metaloproteinases, ou ainda (4) facilitando o contacto entre enzimas e substratos (Ponta et al., 2003).

Como mencionado anteriormente, o CD44 não apresenta um domínio cinase, possibilitando assim o seu segundo mecanismo de ação – como co-recetor – capaz de mediar a ativação ou modular a atividade dos recetores do tipo tirosina-cinase. O terceiro mecanismo está relacionado com a capacidade do CD44 de interagir com proteínas que se ligam ao citoesqueleto de actina, como por exemplo as proteínas da família ERM – ezrina, radixina e moesina (Ponta et al., 2003).

2.3.2) O AH e a Inflamação

Dependendo da sua massa molecular e das interações com proteínas e recetores de ligação ao AH, o hialuronano pode promover a resolução do quadro inflamatório, ou pelo contrário promover a inflamação seguida por edemas intersticiais e disfunção do órgão (He & Gao, 2017; Kessler et al., 2015). Os polímeros de AH de maiores dimensões funcionam como sinais de integridade dos tecidos, e servem como supressores da resposta inflamatória. Por outro lado, em contexto inflamatório, o AH de elevada massa molecular é despolimerizado, o que leva ao aumento da quantidade de fragmentos de menores dimensões desta molécula, que por sua vez podem exacerbar a resposta inflamatória (Petrey & de la Motte, 2014).

Nos processos inflamatórios, o hialuronano parcialmente desfragmentado é capturado por recetores CD44 e/ou RHAMM, ligando-se às proteínas do gene 6 induzíveis pelo fator de necrose tumoral (TSG-6) e, por consequência, à cadeia pesada do inibidor inter- α -tripsina (I α I), resultando na deposição de filamentos de AH. Estas estruturas, descritas como “cabos”, são compostas por hialuronano e *versican*, e podem servir como uma plataforma para as células inflamatórias, incitando respostas de reparação e regulação da inflamação (Day & De La Motte, 2005; Lee-Sayer et al., 2015; Petrey & de la Motte, 2014). Adicionalmente, é importante referir que a acumulação de AH é acompanhada por edema, o que frequentemente prejudica a função normal do órgão envolvido (Petrey & de la Motte, 2014).

Em contexto patológico, pode haver um excesso de produção de MEC danificada, ou uma sobreprodução de fragmentos de menores dimensões de ácido hialurónico. Nestes casos, é provável que o AH contribua para doenças inflamatórias crónicas, tais como a

artrite reumatoide, aterosclerose, diabetes e doenças inflamatórias intestinais (Petrey & de la Motte, 2014).

Na colite ulcerosa, foram observadas alterações na distribuição e na deposição de AH (com maiores quantidades de fragmentos presentes), observando-se igualmente o aumento do recrutamento de leucócitos, resultando numa inflamação persistente (De La Motte & Kessler, 2015; Kessler et al., 2015). No epitélio intestinal, o hialuronano de baixa massa molecular (cerca de 35 kDa) funciona ainda como um indutor de resposta imune ao ligar-se ao recetor TLR4, contribuindo para a defesa inata do tecido, ao promover a expressão de β -defensina 2 (HBD2), um péptido anti-microbiano (Hill et al., 2012). Por outro lado, Bollyky e colegas (2011) mostraram que o hialuronano de elevada massa molecular é capaz de induzir células T precursoras a produzirem interleucina-10 (IL-10), uma conhecida citocina anti-inflamatória. A IL-10 leva à atenuação da inflamação e, por consequência, da doença inflamatória intestinal (Bollyky et al., 2011).

2.3.3) *O AH e a MEC*

De Servi et al (2018) estudaram o papel do ácido hialurónico como um estimulador da produção de determinados componentes da MEC, em fibroblastos dérmicos humanos, através da regulação da expressão genética de genes específicos. Os investigadores concluíram que é possível otimizar a produção de elastina e colagénio através da manipulação dos rácios de determinados aminoácidos (aa) – prolina, glicina, lisina, leucina, valina e alanina - numa mistura com ácido hialurónico. Assim, foi possível determinar as proporções ideais de aa na presença de ácido hialurónico, para a ativação e otimização da atividade dos genes ELN e COLIV, responsáveis pela síntese de elastina e colagénio, respetivamente. Este estudo mostra que a modulação da biossíntese de determinadas moléculas é possível por meio de uma mistura de AH e aa. A mistura em causa é capaz de regular a atividade de genes responsáveis pela produção de substâncias que possam estar em falta, ou em excesso. Isto abre portas para um vasto leque de possibilidades de estudos regenerativos com a utilização de AH (De Servi et al., 2018).

3) DOR OROFACIAL

3.1) Dor

A dor é um conceito complexo, que compreende uma experiência pessoal, apresentando manifestações multidimensionais desagradáveis, associadas a fatores biológicos sensoriais, sensitivos, físicos e químicos, mas também a fatores subjetivos, psicológicos, sociais e emocionais (Oliveira et al., 2003; Raja et al., 2020). Assim, é importante salientar que a dor e a nocicepção são dois conceitos distintos, sendo a dor um conceito muito mais abrangente, visto que não pode ser avaliada apenas através da atividade de neurónios sensoriais (Raja et al., 2020).

3.2) Dor Orofacial

Em 2018, a Academia Americana de Dor Orofacial publicou a sexta edição das *guidelines* para a avaliação, diagnóstico e abordagem da dor orofacial, esclarecendo que o conceito de dor orofacial engloba a dor associada aos tecidos duros e moles da cabeça, face e pescoço. Esses tecidos como a pele, vasos sanguíneos, dentes, glândulas ou músculos emitem impulsos através do nervo trigêmeo para serem interpretados como dor pelo sistema nervoso (Balasubramaniam et al., 2018). Devido à complexidade do conceito da dor, a depressão e a ansiedade são considerados aspetos de grande impacto na dor orofacial, pelo que é recomendado o acompanhamento psicológico de qualquer indivíduo que realize terapêutica para este tipo de dor (Barbosa et al., 2020; Ferreira et al., 2009).

A Dor orofacial compreende um vasto leque de categorias, incluindo:

- Disfunções dolorosas intracranianas vascular e não vascular
- Disfunções primárias de dor de cabeça
- Disfunções de dor neuropática
- Disfunções de dor intraoral
- Disfunções temporomandibulares
- Disfunções de dor cervical
- Causas extracranianas e sistémicas de dor orofacial

(Balasubramaniam et al., 2018).

3.3) Disfunção Temporomandibular (DTM)

A dor orofacial pode ter inúmeras etiologias, podendo estar relacionadas com as estruturas dentárias, ou não. Entre as dores orofaciais de origem não dentária, inclui-se o universo das disfunções temporomandibulares (DTM), que frequentemente resultam em quadros clínicos com sintomatologia dolorosa crónica (Okeson & de Leeuw, 2011). Esta temática destaca-se ainda devido à multidisciplinaridade exigida para o seu diagnóstico e tratamento, e que passam por domínios fisiopatológicos, psicológicos, sociais e culturais (K. Ferreira et al., 2009).

As disfunções temporomandibulares constituem uma subdivisão das disfunções músculo-esqueléticas, estando frequentemente relacionadas com os músculos mastigatórios, mas também com a articulação temporomandibular (ATM) ou outras estruturas orofaciais. As disfunções diretamente relacionadas com a ATM surgem quando o disco perde a sua função ou posição normal sobre o côndilo da mandíbula devido à incompetência dos ligamentos colaterais e lâmina retrodiscal inferior (Barbosa et al., 2020; Okeson & Leeuw, 2011). Outras disfunções orofaciais dolorosas comuns incluem as dores neuropáticas episódicas ou contínuas, enxaquecas e “*tension type headache*” (Okeson & Leeuw, 2011).

3.3.1) Classificação

Existem várias classificações para as DTM, sendo atualmente a mais aceite e mais completa a *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for clinical and research applications*, que surgiu em 2014 como uma atualização à *Research Diagnostic criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD)*, publicada em 1992 (Balasubramaniam et al., 2018). Em 2016, Schiffman & Ohrbach sumarizaram a nova DC/TMD para aplicabilidades clínicas e de investigação. Os autores explicam que a classificação considera dois eixos:

- Eixo 1 - inclui os critérios de diagnóstico padrão para as DTM mais comuns, baseado nos sinais e sintomas clínicos da DTM, descrevendo os distúrbios físicos mais comuns
- Eixo 2 – inclui a avaliação de fatores psicossociais e comportamentais, descrevendo os aspetos da pessoa que tem o distúrbio

A classificação DC/TMD para as disfunções temporomandibulares divide-se da seguinte maneira (Schiffman et al., 2014; Schiffman & Ohrbach, 2016):

Tabela 1 - Classificação DC/TMD. Adaptado de Schiffman & Ohrbach, 2016. Nota: encontram-se sublinhadas as indicações para tratamento com ácido hialurónico.

<p>D) Disfunção da articulação temporomandibular</p> <p>1) <u>Dor articular</u> A) Artralgia B) <u>Artrite</u></p> <p>2) <u>Disfunção articular</u> A) <u>Disfunção no disco</u> (1) <u>Deslocamento do disco com redução</u> (2) <u>Deslocamento do disco com redução com bloqueio intermitente</u> (3) <u>Deslocamento do disco sem redução com limitação de abertura</u> (4) <u>Deslocamento do disco sem redução sem limitação de abertura</u> B) Disfunções de hipomobilidade (excepto disfunções de disco) (1) Aderências ou aderência (2) Anquilose (a) Fibrosa (b) óssea C) Disfunções de hipermobilidade (1) Deslocamentos (a) Subluxação (b) Luxação</p> <p>3) Doença articular A) <u>Doença articular degenerativa</u> (1) <u>Osteoartrose</u> (2) <u>Osteoartrite</u> B) Artrites sistémicas C) Condilise ou reabsorção condilar idiopática</p> <p>4) Fraturas</p>	<p>5) Disfunções congénitas e de desenvolvimento A) Aplasia B) Hipoplasia C) Osteocondrite dissecante D) Osteonecrose E) Neoplasma F) Condromatose sinovial G) Hiperplasia</p> <hr/> <p>II) Disfunções dos músculos mastigatórios</p> <p>1) Dor muscular A) Mialgia (1) Mialgia local (2) Dor miofascial (3) Dor miofascial com efeitos excitatórios centrais B) Tendinite C) Miosite D) Espasmo</p> <p>2) Contratura 3) Hipertrofia 4) Neoplasia</p> <p>5) Disfunção de movimento A) Discinesia orofacial B) Distonia oromandibular</p> <p>6) Dor nos músculos mastigatórios associada a dores sistémicas ou centrais <u>A) Fibromialgia ou dor generalizada</u></p> <hr/> <p>III) Dor de cabeça</p> <p><u>1) Dor de cabeça associada à DTM</u></p> <hr/> <p>IV) Estruturas associadas</p> <p>1) Hiperplasia coronóide</p>
--	---

3.3.2) *Sinais e sintomas*

A importância do estudo desta temática prende-se entre os variados sinais e sintomas associados à DTM e as consequências dos mesmos. Estes consistem em dificuldades na mastigação, na fala e noutras funções orofaciais, podendo surgir dores na região pré-auricular ou auricular – otalgias -, dores na face e na zona cervical, cefaleias,

fadiga muscular, desvio da trajetória da mandíbula durante os movimentos excursivos, podendo causar ruídos articulares, limitação na abertura de boca, ou até mesmo sensibilidade dentária. Estas manifestações podem causar grande desconforto, prejudicando o indivíduo nas suas atividades diárias e interações sociais, levando ao prejuízo da qualidade de vida (C. Ferreira et al., 2016; Greene et al., 2010). Adicionalmente, é importante salientar que as disfunções temporomandibulares (DTMs) são consideradas patologias complexas que afetam 5 a 25% da população, dos quais cerca de 3 a 4% necessitam de tratamento (Lyrio et al., 2010).

3.3.3) *Abordagem*

A literatura apresenta uma gama de tratamentos não invasivos (preferencialmente) e invasivos para as DTM, dependendo da sua origem. Os tratamentos não invasivos propostos consistem em orientações de relaxamento, uso de placas oclusais para reduzir hábitos parafuncionais, o uso de fármacos como AINEs, antidepressivos ou corticosteroides, injeção de substâncias como ácido hialurônico ou toxina botulínica, acupuntura, e múltiplas formas de fisioterapia, tais como o reposicionamento da mandíbula, fortalecimento muscular, terapia de libertação posicional (TLP), estimulação elétrica nervosa transcutânea, ultrassons e lasers” (Barbosa et al., 2020; Sassi et al., 2018).

Os tratamentos invasivos passam por procedimentos cirúrgicos potencialmente complexos como a manipulação mandibular assistida com aumento da pressão hidrostática, artrocentese e artroscopia (Grossmann & Grossmann, 2011). Atualmente, ainda não existe um consenso sobre qual é o melhor tratamento para as DTM, no entanto sabe-se que o mais indicado são as técnicas combinadas de terapia, ou seja, tratamentos multidisciplinares, apresentando os melhores resultados na redução da dor e melhoria na mobilidade da mandíbula e na qualidade de vida (Barbosa et al., 2020).

3.4) O Ácido Hialurônico & a DTM

A injeção intra-articular de ácido hialurônico tem crescido em popularidade por ser uma terapêutica considerada simples, pouco invasiva, de custo reduzido, e que apresenta resultados consistentes a curto e médio prazo na redução da dor, no aumento da dimensão da abertura da boca, na melhoria da qualidade de vida do paciente e ainda na proteção da articulação (Barbosa et al., 2020; N. Ferreira et al., 2018).

3.4.1) *Indicações*

Esta opção de tratamento tem indicação para algumas das principais DTM articulares (Grupo I da classificação DC/TMD – ver Tabela 1), tais como deslocamento do disco com e sem redução, e doenças articulares degenerativas como a osteoartrite e a osteoartrose (N. Ferreira et al., 2018; Fonseca et al., 2018). Esta opção de tratamento pode ser utilizada em conjunto com outras abordagens terapêuticas, como por exemplo a artrocentese, melhorando o prognóstico associado aos tratamentos (Alpaslan & Alpaslan, 2001).

As DTM mais comuns são as disfunções articulares relacionadas com o disco (Subgrupo I.2.A da classificação DC/TMD – Ver Tabela 1). Estes casos traduzem-se numa relação anormal ou desalinhamento do disco articular em relação ao côndilo da mandíbula, ou seja, o disco desloca-se da sua posição fisiológica. Os deslocamentos do disco podem provocar dor, sons articulares, limitação da abertura da boca e deficiência mastigatória. Estas manifestações clínicas podem surgir individualmente ou em conjunto (Balasubramaniam et al., 2018; Yilmaz et al., 2019).

As doenças articulares degenerativas incluem a osteoartrite e a osteoartrose (Subgrupo I.3.A – Ver Tabela 1). Numa fase inicial, a osteoartrite pode exibir pouca ou mesmo nenhuma evidência radiográfica. No entanto, esta patologia é caracterizada por uma degeneração inflamatória progressiva das superfícies ósseas, podendo dar origem a superfícies articulares achatadas e paralelas. Deste modo, os componentes articulares da ATM acabam por manifestar mais fricção entre si, e algumas alterações no contorno ósseo tornam-se radiologicamente evidentes ao longo do tempo. Por outro lado, é possível que ocorra uma estabilização do quadro inflamatório, levando a alterações adaptativas do tecido ósseo e cartilaginoso. Nestes casos, pode deixar de haver dor ou até mesmo disfunção associadas e passamos a um quadro clínico de osteoartrose – uma patologia degenerativa não inflamatória (Okeson, 2014).

3.4.2) *Protocolos de tratamento*

Existem vários protocolos de tratamento de viscosuplementação com ácido hialurónico para as DTM, desde uma injeção única a até cinco injeções, com intervalos entre elas de uma semana a um mês, e ainda com ou sem o complemento de artrocentese (Manfredini et al., 2010, 2012). Esta abordagem é preferencialmente realizada com ácido hialurónico de média ou baixa massa molecular, sendo que o de elevada massa molecular

pode causar uma reação adversa pós-operatória inflamatória dolorosa (N. Ferreira et al., 2018; Manfredini et al., 2012).

3.4.3) *Mecanismos de ação*

De acordo com Cascone e colegas (2002), o AH presente na ATM encontra-se ligado a outras proteínas do líquido sinovial e forma uma camada de 1–2 μm entre a fibrocartilagem e a cavidade articular. Esta camada não se encontra apenas na superfície da cartilagem, mas também penetra profundamente na mesma, permitindo que a molécula desempenhe as suas funções.

O hialuronano é capaz de desempenhar múltiplas funções devido à sua capacidade intrínseca de assumir diferentes conformações - linear ou esférica. A estrutura da molécula altera-se consoante as ligações de hidrogénio que estabelece, dependentes das pressões manifestadas na cavidade articular. Quando a pressão local é inferior à pressão atmosférica (PA), as pontes de hidrogénio mantêm-se íntegras, levando a que as moléculas de hialuronano percam o contato profundo com a superfície da fibrocartilagem e assumam a conformação esférica. Nestas condições, a molécula permite o deslizamento das superfícies articulares umas contra as outras, ao providenciar lubrificação e amortização nas zonas de contacto – uma das suas funções mecânicas (ver Figura 7). As suas diferentes conformações manifestam-se, conseqüentemente, em variadas concentrações. Enquanto a sua conformação linear permitiria, em teoria, uma concentração aproximada de 0,33mg/mL, a sua conformação esférica que permite que as moléculas se entrelacem, apresenta uma concentração de aproximadamente 3mg/mL (Cascone et al., 2002).

Por outro lado, pressões intra-articulares superiores à PA quebram as ligações de hidrogénio, e as moléculas de AH desentrelaçam-se e perdem sua forma esférica, permitindo que penetrem interna e profundamente em diversos componentes articulares, como a fibrocartilagem. Nestas condições, o hialuronano na sua forma linear desempenha uma função trófica (ou nutritiva) e uma segunda função mecânica de estabilização à articulação. A importância da função nutritiva prende-se ao facto de que a cartilagem articular não é vascularizada. O GAG presente no líquido sinovial funciona então como um veículo para o transporte de oxigénio, glucose e outros nutrientes desde o sistema vascular, associado à membrana sinovial, até à fibrocartilagem. Por sua vez, a função mecânica de estabilização da ATM também se dá quando o AH se encontra sob a forma

linear. Como mencionado anteriormente, nestas condições a molécula estabelece um contacto íntimo com diferentes componentes articulares. Este contacto promove uma integração anatómica ao estabelecer pontes estruturais de ligação entre os mesmos, que de outra forma estariam desconectados uns dos outros (Cascone et al., 2002).

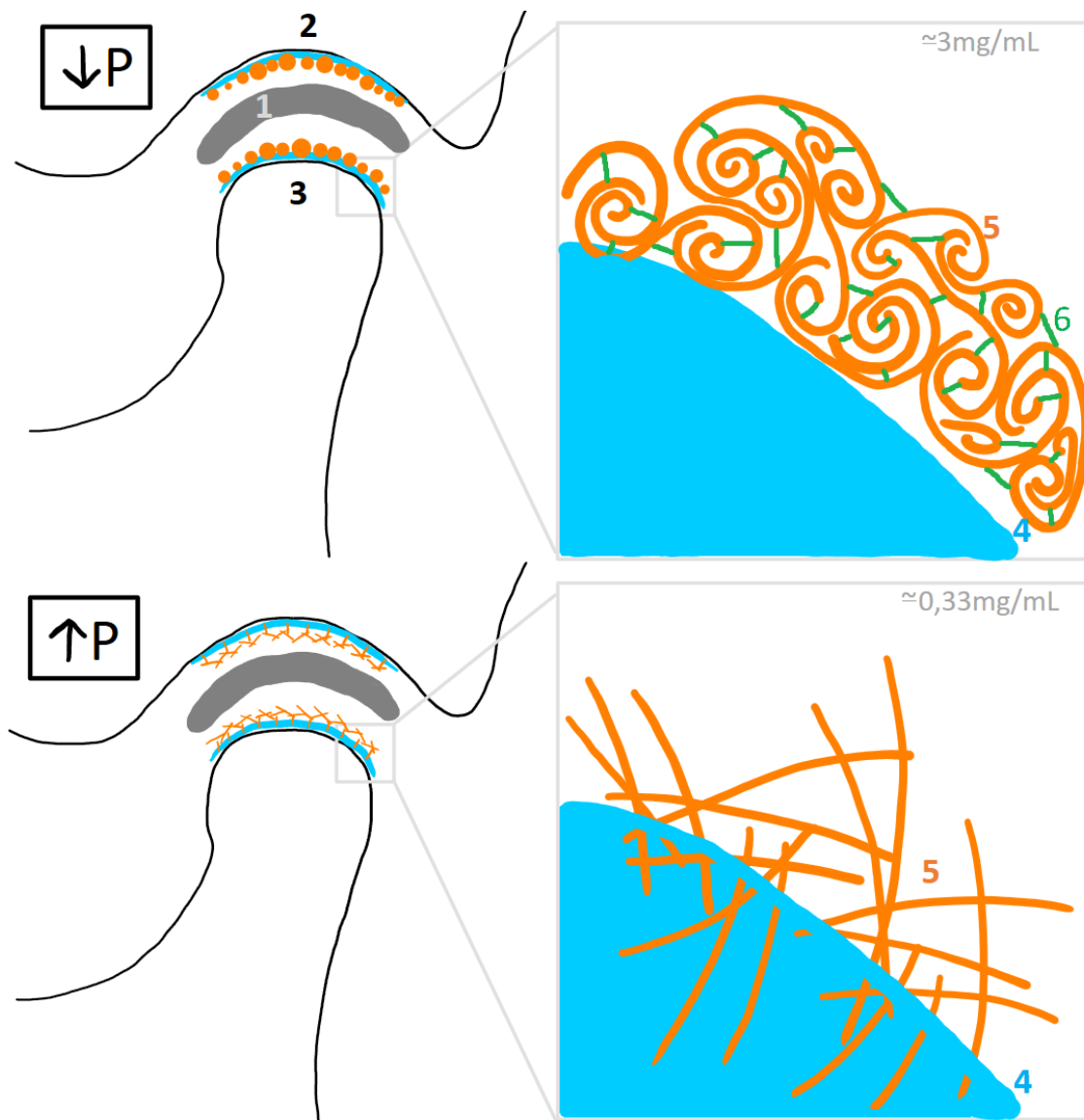


Figura 7 - O comportamento do ácido hialurónico consoante a pressão na articulação temporomandibular. Disco articular (1 - cinzento). Fossa mandibular do osso temporal (2). Côndilo da mandíbula (3). Fibrocartilagem articular (4 - azul). Ácido hialurónico (5 - laranja). Pontes de hidrogénio (6 - verde). Adaptado de Cascone et al., 2002.

Em suma, a viscosuplementação com hialuronano no espaço articular é uma opção de tratamento eficaz no tratamento da DTM, visto que a substância (1) lubrifica e amortiza a articulação ao regular a viscosidade do líquido sinovial, reduzindo o atrito entre as superfícies articulares, (2) estabiliza os componentes articulares da ATM, (3)

regula a nutrição da cartilagem articular, e (4) atenua a inflamação local, reduzindo a dor associada à mesma (Cascone et al., 2002; Shi et al., 2003; Yeung et al., 2006).

3.4.4) Estudos/casos

Relativamente aos fatores que influenciam a origem e progressão da DTM, Michalowicz et al. (2000) realizaram um estudo sobre a hereditariedade dos sinais e sintomas relacionados com a mesma. Foi estudada uma amostra de 494 gémeos monozigóticos e heterozigóticos, dos quais 29% apresentavam pelo menos um sinal ou sintoma. Os resultados obtidos revelaram que não havia diferenças entre a comparação de gémeos homozigóticos com os gémeos heterozigóticos, nem tão pouco entre gémeos homozigóticos que foram criados juntos ou separadamente. Em suma, este estudo sugere que as variações de sinais e sintomas de disfunções temporomandibulares encontradas na população não são devidas à influência genética, nem ao ambiente familiar.

Em 2003, Oliveira e os seus colegas, realizaram um estudo sobre o impacto da dor na vida de pacientes com disfunção temporomandibular. Este estudo tinha uma amostra de 22 indivíduos com DTM, 20 mulheres e 2 homens, com uma idade média de 28 anos. Os pacientes foram submetidos a um questionário *McGill* de dor, adaptado na língua portuguesa, com questões sobre a qualidade de vida, inferindo sobre a situação social, atividades diárias, perceção do outro, tolerância à dor, sensação de doença, sensação de utilidade e satisfação com a vida. Os resultados mostraram que a dor da DTM prejudicava principalmente no sono, no apetite e nas atividades profissionais ou académicas, tendo um impacto significativamente negativo na sua qualidade de vida. Assim, como referido anteriormente, pode-se salientar a importância do tratamento multidisciplinar e alívio de sintomas relacionados à DTM, que afeta diretamente a qualidade de vida do paciente.

Em 2012, Manfredini et al. compararam a eficácia de seis protocolos de tratamento de artrocentese com e sem ácido hialurónico. Este estudo foi realizado com uma amostra de 72 pacientes diagnosticados com osteoartrite da ATM, e todos manifestavam dores persistentes há mais de 6 meses. Os tratamentos comparados foram os seguintes: (1) sessão única de artrocentese com duas agulhas, (2) sessão única de artrocentese com duas agulhas mais corticosteroides, (3) sessão única de artrocentese com duas agulhas mais AH de baixa massa molecular, (4) sessão única de artrocentese com duas agulhas mais AH de elevada massa molecular, (5) 5 sessões semanais de artrocentese com duas agulhas mais AH de baixa massa molecular e (6) 5 sessões semanais de

artrocentese com uma agulha mais AH de baixa massa molecular. Os resultados mostraram que o protocolo de tratamento para a osteoartrite mais eficaz foi o (5) de 5 sessões semanais de artrocentese com duas agulhas mais AH de baixa massa molecular. Assim, os resultados deste estudo sugerem que a adição de injeções de AH de baixa massa molecular à artrocentese melhora significativamente o resultado do tratamento da patologia em causa, e igualmente que múltiplas sessões deste tratamento têm melhor resultado do que uma única sessão.

Um estudo bastante recente, conduzido por Yilmaz et al. (2019) comprova a indicação da combinação das terapêuticas de AH e artrocentese para o tratamento disfunção mandibular, mais especificamente para as disfunções articulares de deslocamento do disco com e sem redução. Nesta investigação, foi estudada uma amostra de 90 pacientes, dividida em dois grandes grupos, um (I) para pacientes diagnosticados com deslocamento do disco com redução e outro (II) para pacientes diagnosticados com deslocamento do disco sem redução. Estes grupos foram subdivididos em 3, consoante os tratamentos administrados: (a) artrocentese com AH, (b) injeção de AH e (c) nenhum tratamento (controlo). Os resultados deste estudo revelaram que os dois tratamentos propostos e administrados foram benéficos para todos os pacientes, enquanto os grupos do controlo não mostraram nenhuma melhoria. Adicionalmente, os investigadores concluíram que a combinação de AH com artrocentese mostrou melhorias mais acentuadas na eficácia mastigatória e na qualidade de vida dos pacientes.

4) CIRURGIA & PATOLOGIA ORAL

O hialuronano e a sua aplicabilidade no ramo da cirurgia e patologia oral têm sido amplamente discutidos e investigados nos anos mais recentes.

A equipa de investigadores liderada por Alcântara (2018), realizou um estudo clínico triplamente cego sobre o efeito do AH na reparação óssea nos alvéolos dentários após a extração de primeiros molares inferiores por motivos ortodônticos. A amostra deste estudo incluiu 32 dentes, de 16 pacientes (2 por paciente). Após a extração, foi aplicado a cada paciente gel de AH a 1% em um dos alvéolos enquanto o outro alvéolo cicatrizou naturalmente através do preenchimento por coágulo sanguíneo. Os pacientes foram avaliados após 30 e 90 dias. Após 30 dias houve uma diferença significativa entre os pacientes com tratamento e os pacientes sem tratamento, sendo que os primeiros

apresentaram uma maior percentagem de formação óssea. No entanto, o mesmo não se verificou após 90 dias. Assim, os investigadores concluíram que a utilização do gel de AH a 1% após extração dentária acelera o processo de cicatrização dos alvéolos dentários.

Os autores explicam que o hialuronano desempenha esta função através de dois mecanismos: (1) através de uma função mecânica, ao criar uma estrutura temporária nas fases iniciais do processo de cicatrização que permitem a retenção de fatores de crescimento osteogénicos e osteoindutores; (2) através de uma função química, ao estimular a migração, adesão e proliferação de células mesenquimatosas indiferenciadas, induzindo a sua diferenciação a células osteoblásticas. Isto acontece devido às características físicas e químicas da substância que se mostram capazes de estimular a expressão de fatores de crescimento osteogénicos e osteoindutores (tais como o BMP-2 e a osteopontina), fazendo também uma retenção local dos mesmos. Adicionalmente, o AH desempenha um papel mediador da adesão de osteoclastos à superfície óssea e acelera a revascularização (Alcântara et al., 2018; M. Tammi et al., 2002)

Numa revisão sistemática e meta-análise realizada em 2020, de Souza e colegas discutem a eficácia da aplicação intra-alveolar de hialuronano no controlo da dor após a extração de terceiros molares. Os autores esclarecem que a dor pós-operatória associada à exodontia de terceiros molares advém de um processo inflamatório devido ao trauma cirúrgico do procedimento. Esta revisão incluiu estudos que conjuntamente englobavam 326 terceiros molares de 271 pacientes, com uma média de 24 anos. Após a análise destes estudos, os investigadores concluíram que neste contexto o AH não tem um efeito imediato, pois não há evidência de melhoria ao fim de um dia, em comparação com pacientes que receberam placebo ou nenhum tratamento. Por outro lado, observou-se que a substância atua significativamente na redução da dor pós-operatória passados três e sete dias, sendo que nestas avaliações pós-operatórias os pacientes que receberam o tratamento relataram uma média significativamente inferior de dor. Os autores sugerem a explicação de que o AH reduz a quantidade de prostaglandinas, resultando assim em sintomas menos dolorosos.

Ainda no âmbito da extração de terceiros molares, Gocmen e colegas (2017) exploraram o efeito de injeções de AH de elevada massa molecular a 0,8% na hemorragia pós-cirúrgica. Os investigadores realizaram um ensaio clínico aleatório, incluindo 40 pacientes – 20 receberam o tratamento (grupo T), e outros 20 desempenharam o papel de controlo (grupo C), não recebendo o tratamento. Como parâmetros, foram avaliadas as

quantidades de fator tecidual (FT) salivar e gengival, tempo de hemorragia imediatamente após a sutura, abertura máxima interincisal, edema e dor, 3 e 7 dias após o procedimento. Os resultados revelaram que o tratamento com hialuronano não afetou significativamente o FT gengival, nem a abertura máxima, nem a dor. Observou-se um valor superior de FT salivar no grupo T, uma semana após o procedimento. Por outro lado, este mesmo grupo revelou um tempo de hemorragia e edema superiores no período imediato pós-operatório. Os autores explicam que os mecanismos de homeostase e hemorragia que induzem a cicatrização são complexos, e a própria hemorragia mais prolongada observada inicialmente, pode constituir a explicação para os valores aumentados de FT salivar passado uma semana. Os autores alertam que os efeitos benéficos do tratamento com AH podem induzir à negligência dos seus efeitos colaterais, e que são necessários mais estudos neste sentido.

Segundo Casale et al. (2017), a aplicação tópica de AH tem sido recentemente proposta como indicação de tratamento para lesões orais dolorosas, tais como úlceras orais e líquen plano com manifestação oral. Os autores acrescentam que estes tipos de lesões são difíceis de se tratar, tendo em conta que frequentemente a sua etiologia permanece desconhecida. Assim, o objetivo do tratamento das mesmas será de eliminar as lesões atróficas e ulcerativas para aliviar os sintomas causados pelas mesmas, e em alguns casos prevenir o risco de uma transformação maligna. Os revisores afirmam que a aplicação tópica de gel AH tem-se mostrado capaz de reduzir a incidência e persistência dos sintomas dolorosos relacionados com a inflamação local associada às lesões orais, reduzir o tempo de cicatrização dos tecidos lesados e reduzir o número e dimensão das úlceras orais.

O líquen plano é uma doença crónica mucocutânea de difícil abordagem com várias manifestações, incluindo lesões na cavidade oral. Em 2019, Hashem e a sua equipa compararam a eficácia do tratamento tópico convencional com corticosteroides (Triamcinolona – TA – 0,1%) com o tratamento tópico com ácido hialurónico a 0,2%. Num ensaio clínico aleatório com 40 pacientes, o grupo I foi tratado com TA, enquanto o grupo II recebeu o tratamento com AH, ambos com a mesma frequência de 3 vezes por dia durante 4 semanas. Os parâmetros analisados – dor, sensação de queimadura, grau de eritema e dimensões das lesões – foram avaliados nos dias 14, 21 e 28 após o início das terapêuticas. Todos os parâmetros avaliados melhoraram significativamente com as duas terapêuticas testadas com a mesma eficácia. Deste modo, os autores sugerem a abordagem

ao líquen plano com aplicação tópica de AH a 0,2% como um substituto eficaz ao tratamento convencional com TA, tendo em conta os efeitos adversos do uso prolongado dos corticosteroides.

Tabela 2 - Resumo dos efeitos e aplicabilidades do AH na cirurgia e patologia oral. Tabela adaptada de Alcântara et al., 2018; De Souza et al., 2020; Gocmen et al., 2017.

Referência bibliográfica	Efeito do AH	Mecanismos de ação
(Alcântara et al., 2018)	A aplicação tópica acelera o processo de revascularização e cicatrização dos alvéolos após a extração de segundos pré-molares.	Estimula a migração, adesão e proliferação de células mesenquimatosas indiferenciadas; estimula a expressão de fatores de crescimento osteogénicos e osteoindutores (tais como o BMP-2 e a osteopontina) e faz retenção local dos mesmos; regula a adesão de osteoclastos à superfície óssea.
(De Souza et al., 2020)	A aplicação tópica intra-alveolar reduz a dor após a extração de terceiros molares.	Reduz a quantidade de prostaglandinas
(Gocmen et al., 2017)	A injeção local após extração de terceiros molares prolonga o tempo de hemorragia e o edema no período pós-operatório precoce, mas aumenta o FT salivar após 1 semana.	Em concentrações elevadas - inibição da agregação e adesão plaquetária no período pós-operatório precoce; O sangramento e edema iniciais podem induzir, posteriormente, a um aumento de FTs.
(Casale et al., 2017)	A aplicação tópica reduz a incidência e persistência dos sintomas dolorosos associados a lesões orais.	Reduz o tempo de cicatrização dos tecidos lesados; reduz o número e dimensão das úlceras orais.
(Hashem et al., 2019)	A aplicação tópica é eficaz no tratamento do líquen plano.	Reduz a dor, a sensação de queimadura, o grau de eritema e as dimensões das lesões orais.

Em suma, a utilização do ácido hialurónico no âmbito da cirurgia e patologia oral apresenta várias vantagens, desde o controlo da inflamação, incluindo o edema e a dor, estimulação e aceleração do processo de cicatrização, regulação da homeostase entre a hemorragia e a coagulação, redução da incidência e persistência de lesões orais e da sintomatologia relacionada às mesmas.

5) IMPLANTOLOGIA & PERIODONTOLOGIA

Recentemente, o hialuronano tem sido foco de atenção na área da implantologia. Desde a sua aplicabilidade nos processos que já foram anteriormente descritos neste trabalho, como a sua contribuição para a cicatrização e formação óssea, características osteocondutivas, processos de inflamação e redução da dor associada à mesma, até a novas aplicabilidades específicas à área como o tratamento de superfície de implantes de titânio (Cervino et al., 2021).

A aplicação de ácido hialurónico como tratamento de superfície do implante de titânio melhora a bioatividade da superfície do mesmo. O AH atua na migração, adesão, proliferação e diferenciação de células precursoras do osso que interagem com a superfície do implante, facilitando a conexão entre as duas estruturas, ou seja, a sua osteointegração. Adicionalmente, o hialuronano interage positivamente com a citocina TNF- α , envolvida na fase aguda do processo inflamatório, resultando na estimulação da angiogênese e no recrutamento de células fibrogênicas, promovendo uma osteogênese mais rápida. Isto favorece a colocação de uma prótese dentária numa fase mais precoce do tratamento, permitindo satisfazer as preferências dos pacientes (Cervino et al., 2021).

A periodontologia é mais uma área da medicina dentária que beneficia das vantagens da adição do AH a terapias cirúrgicas e não cirúrgicas. A terapia não cirúrgica consiste na destartarização e alisamento radicular, enquanto a cirúrgica inclui as cirurgias regenerativas e as ressetivas. A fim de avaliar o potencial benéfico da aplicação tópica da substância após tratamentos periodontais, Eliezer e colegas (2019) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise na qual foram incluídos 13 ensaios clínicos aleatórios, 11 relacionados a tratamentos não cirúrgicos, e 2 relacionados a tratamentos cirúrgicos.

Relativamente aos não cirúrgicos, foi esperado um período de 3 meses entre os tratamentos e a avaliação. Os parâmetros desta avaliação foram a perda de inserção periodontal, a profundidade de sondagem e a hemorragia à sondagem, com e sem a adição da substância. O ácido hialurónico mostrou resultados eficazes como coadjuvante à destartarização e alisamento radicular revelando, em média, 0,73mm a mais de recuperação de inserção periodontal, 0,36mm a menos de profundidade de sondagem e uma redução de 15% dos valores de hemorragia à sondagem, quando comparado ao mesmo tratamento sem a substância. Quanto aos tratamentos cirúrgicos, foi esperado um intervalo de, no mínimo, 6 meses e os parâmetros foram os mesmos, excluindo apenas a

hemorragia à sondagem. Foram observadas melhorias significativas, em média, de 0,85mm a mais de ganho de inserção periodontal e de 0,89mm a menos na profundidade de sondagem, quando adicionado o AH (Eliezer et al., 2019).

A reconstituição da papila interdentária, principalmente na zona estética, é um dos tratamentos periodontais mais difíceis de ser realizado com sucesso. Neste sentido, Mansouri et al. (2013) estudaram a injeção de no máximo 0,2mL de ácido hialurônico como uma opção de tratamento para os “triângulos negros”. Esta abordagem é menos traumática e mais previsível do que as cirurgias ressetivas convencionais, que por sua vez além de mais invasivas, apresentam resultados imprevisíveis. O procedimento foi realizado 3 vezes – no início do tratamento, ao fim de semanas e ao fim de 3 meses. A avaliação do volume das papilas foi realizada no momento do tratamento, e as reavaliações foram feitas após 3 semanas, 3 meses e 6 meses. Os resultados do estudo revelam que a injeção de ácido hialurônico em gel é uma opção terapêutica segura e de sucesso na recuperação de volume gengival nas papilas interdentárias.

Tabela 3 - Resumo dos efeitos e aplicabilidades do AH na implantologia e periodontologia. Tabela adaptada de Cervino et al., 2021; Eliezer et al., 2019; Mansouri et al., 2013.

Referência bibliográfica	Efeito do AH	Mecanismos de ação
(Cervino et al., 2021)	Tratamento de superfície de implante - estimula a osteointegração, permitindo a colocação da prótese mais precocemente	Estimula a migração, adesão, proliferação e diferenciação de células precursoras que interagem com a superfície do implante; interage com TNF- α , estimulando a angiogênese e o recrutamento de células fibrogênicas, promovendo a osteogênese
(Eliezer et al., 2019)	A aplicação tópica após terapias periodontais cirúrgicas e não cirúrgicas melhora o prognóstico e qualidade de vida do paciente.	Diminui a profundidade das bolsas periodontais; aumenta a recuperação de inserção periodontal; reduz a hemorragia à sondagem.
(Mansouri et al., 2013)	Reconstituição da papila interdentária.	Estimula a proliferação celular, migração, angiogênese, reepitelização, proliferação de queratinócitos basais e reduz a formação de colagênio e tecido cicatricial; preenche a zona da papila, aumentando o volume da estrutura.

Em suma, no âmbito da implantologia e da periodontologia, o AH tem aplicabilidade como substância para tratamento de superfície de implantes, como tratamento adjuvante da terapia periodontal cirúrgica e não cirúrgica, e como material capaz de reconstituir a papila interdentária.

6) OUTRAS APLICABILIDADES DO AH NA SAÚDE

Abatangelo e colegas (2020) discutem uma redefinição do papel do ácido hialurônico na biologia e na medicina, num momento em que além de todas as suas funções biológicas complexas já descobertas, diferentes modificações da molécula de ácido hialurônico podem ser produzidas, aprimorando as suas propriedades, e por consequência, aumentando o seu leque de aplicabilidades. A esterificação da molécula com álcool benzílico resultou na produção de polímeros insolúveis, permitindo a manufatura de biomateriais antiaderentes como membranas, compressas, géis e tubos utilizados para o revestimento de feridas e regeneração tecidual de diferentes tecidos. Assim, outras modificações desta mesma molécula polivalente, permitirão ainda mais aplicabilidades da mesma no contexto da saúde e da biologia.

III. CONCLUSÃO

Uma melhor compreensão da biologia do ácido hialurónico pode facilitar o projeto de estratégias terapêuticas para diversas patologias e desequilíbrios, e melhorar o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes.

O hialuronano é sintetizado pela família de enzimas hialuronano sintetase (HAS1, HAS2 e HAS3), sendo estas capazes produzir polímeros de diversas dimensões e conformações. Existem dois mecanismos principais de degradação da molécula; a degradação enzimática, por reações de hidrólise realizadas pelas hialuronidases e as reações de oxidação-redução realizadas por espécies reativas de oxigénio (ROS).

Os papéis do hialuronano em contexto patológico são regulados a diversos níveis sobre os quais ainda sabemos muito pouco. Diversas redes de sinalização foram identificadas, nas quais o AH, por meio dos seus recetores específicos, influencia eventos patológicos, incluindo a progressão do cancro e a severidade da dor e inflamação.

A capacidade de cada isoforma HAS de sintetizar hialuronano é específica para cada tipo célula e regulada de forma dinâmica aos níveis transcricional, pós-transcricional e pós-traducional, dependente do contexto. O mecanismo de produção de um excesso de AH, relacionado a distúrbios patológicos, ainda não está completamente esclarecido.

No âmbito da medicina dentária, o AH tem uma ampla utilização a nível de diversas especialidades, de entre as quais, a dor orofacial e a oclusão, a cirurgia oral, a patologia oral, a periodontologia e a implantologia foram exploradas nesta revisão bibliográfica.

A viscosuplementação com ácido hialurónico no espaço articular da ATM tem-se mostrado eficaz e popular no tratamento das principais disfunções temporomandibulares, principalmente em combinação com a artrocentese. O AH permite uma amortização e redução do atrito entre componentes articulares ao regular a viscosidade do líquido sinovial, diminui o nível de inflamação e conseqüentemente a dor associada à mesma, e ainda regula a nutrição da ATM (Cascone et al., 2002; Shi et al., 2003; Yeung et al., 2006).

No âmbito da cirurgia oral, a aplicação tópica de gel de AH nos alvéolos tem-se tornado alvo de atenção, como um tratamento pós-cirúrgico. A literatura revela que esta abordagem é capaz de acelerar o processo de cicatrização dos alvéolos, influenciar a

hemorragia e coagulação localmente e controlar a inflamação, edema e dor após extrações dentárias (Alcântara et al., 2018; De Souza et al., 2020).

A patologia oral lida com vários tipos de lesões que surgem na cavidade oral, muitas vezes associadas a sintomatologia dolorosa. Estas feridas são difíceis de se tratar, tendo em conta que a sua etiologia permanece muitas vezes desconhecida. Neste sentido, o hialuronano surge como uma solução prática e eficiente, pois revelou-se capaz de eliminar lesões ulcerativas e atróficas, e de aliviar os sintomas causados pelas mesmas, e em alguns casos até de prevenir o risco de uma transformação maligna (Casale et al., 2017).

No âmbito da implantologia e da periodontologia, o AH tem aplicabilidade como substância para tratamento de superfície de implantes, como tratamento adjuvante da terapia periodontal cirúrgica e não cirúrgica, e como material capaz de reconstituir a papila interdentária.

Deste modo, conclui-se que o ácido hialurónico é uma molécula amplamente versátil e de elevada aplicabilidade no âmbito da medicina dentária.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abatangelo, G., Vindigni, V., Avruscio, G., Pandis, L., & Brun, P. (2020). Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells*, 9(7), 1–19. <https://doi.org/10.3390/cells9071743>
- Alcântara, C. E. P., Castro, M. A. A., Noronha, M. S. de, Martins-Junior, P. A., Mendes, R. de M., Caliari, M. V., Mesquita, R. A., & Ferreira, A. J. (2018). Hyaluronic acid accelerates bone repair in human dental sockets: a randomized triple-blind clinical trial. *Brazilian Oral Research*, 32(84), 1–10. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0084>
- Alpaslan, G. H., & Alpaslan, C. (2001). Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with and without injection of sodium hyaluronate in treatment of internal derangements. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 59(6), 613–618. <https://doi.org/10.1053/joms.2001.23368>
- Balasubramaniam, R., Barasch, A., Bassiur, J., Anderson, V. B., Bender, S. D., Carlson, C. R., Crow, H., Delcanho, R., Dorman, P., Durham, J., Durham, P. L., Epstein, J., Gonzalez-Stucker, Y. M., Hertogh, W. de, Lavigne, G., Lim, P. F., Lobbezoo, F., Ohrbach, R., Okeson, J. P., ... Wright, E. F. (2018). Orofacial pain : guidelines for assessment, diagnosis, and management. In R. de Leeuw & G. D. Klasser (Eds.), *Primary Dental Care* (6^a Ed.). Quintessence publishing. <https://doi.org/10.1308/135576110791013929>
- Banerji, S., Ni, J., Wang, S., Clasper, S., Su, J., Tammi, R., Jones, M., & Jackson, D. (1999). LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein. *Journal of Cell Biology*, 144(4), 789–801.
- Barbosa, Y. M., Maciel, A. D. E. L., Sampaio, D. D. E. O., Frederico, C., & Batista, D. E. F. (2020). Ácido hialurônico no tratamento de disfunções temporomandibulares: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, 30(1), 42–46.
- Bollyky, P. L., Wu, R. P., Falk, B. A., Lord, J. D., Long, S. A., Preisinger, A., Teng, B., Gebe, J. A., Wight, T. N., & Nepom, G. T. (2011). ECM components guide IL-10 producing regulatory T-cell (TR1) induction from effector memory T-cell precursors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(19), 1–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017360108/->

/DCSupplemental.www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1017360108

- Bukhari, S. N. A., Roswandi, N. L., Waqas, M., Habib, H., Hussain, F., Khan, S., Sohail, M., Ramli, N. A., Thu, H. E., & Hussain, Z. (2018). Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, *120*, 1682–1695. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188>
- Casale, M., Moffa, A., Vella, P., Rinaldi, V., Lopez, M. A., Grimaldi, V., & Salvinelli, F. (2017). Systematic review: The efficacy of topical hyaluronic acid on oral ulcers. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, *31*(4), 63–69.
- Casale, M., Moffa, A., Vella, P., Sabatino, L., Capuano, F., Salvinelli, B., Lopez, M. A., Carinci, F., & Salvinelli, F. (2016). Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, *29*(4), 572–582. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>
- Cascone, P., Fonzi, L., & Aboh, I. V. (2002). Hyaluronic acid's biomechanical stabilization function in the temporomandibular joint. *Journal of Craniofacial Surgery*, *13*(6), 751–754. <https://doi.org/10.1097/00001665-200211000-00006>
- Cervino, G., Meto, A., Fiorillo, L., Odorici, A., Meto, A., D'amico, C., Oteri, G., & Ciccì, M. (2021). Surface treatment of the dental implant with hyaluronic acid: An overview of recent data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(9). <https://doi.org/10.3390/ijerph18094670>
- Chen, C., Zhao, S., Karnad, A., & Freeman, J. W. (2018). The biology and role of CD44 in cancer progression: Therapeutic implications. *Journal of Hematology and Oncology*, *11*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0605-5>
- Chen, W., & Abatangelo, G. (1999). Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair and Regeneration*, *7*(2), 79–89. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1999.00079.x>
- Csóka, A. B., Scherer, S. W., & Stern, R. (1999). Expression analysis of six paralogous human hyaluronidase genes clustered on chromosomes 3p21 and 7q31. *Genomics*, *60*(3), 356–361. <https://doi.org/10.1006/geno.1999.5876>

- Day, A. J., & De La Motte, C. A. (2005). Hyaluronan cross-linking: A protective mechanism in inflammation? *Trends in Immunology*, 26(12), 637–643. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.09.009>
- Day, A. J., & Prestwich, G. D. (2002). Hyaluronan-binding proteins: Tying up the giant. *Journal of Biological Chemistry*, 277(7), 4585–4588. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100036200>
- De La Motte, C. A., & Kessler, S. P. (2015). The role of hyaluronan in innate defense responses of the intestine. *International Journal of Cell Biology*, 2015(Figure 1). <https://doi.org/10.1155/2015/481301>
- De Servi, B., Orlandini, A., Caviola, E., & Meloni, M. (2018). Amino acid and hyaluronic acid mixtures differentially regulate extracellular matrix genes in cultured human fibroblasts. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 32(3), 517–527.
- De Souza, G., Elias, G. M., Pereira de Andrade, P. F., Andrade Sales, K. N., Galvão, E. L., & Moreira Falci, S. G. (2020). The Effectiveness of Hyaluronic Acid in Controlling Pain, Edema, and Trismus After Extraction of Third Molars: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 78(12), 2154.e1-2154.e12. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.07.005>
- Duteme, C., Mertens-Strijthagen, J., Tammi, M., & Flamion, B. (2009). Two novel functions of hyaluronidase-2 (Hyal2) are formation of the glycocalyx and control of CD44-ERM interactions. *Journal of Biological Chemistry*, 284(48), 33495–33508. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.044362>
- Eliezer, M., Imber, J. C., Sculean, A., Pandis, N., & Teich, S. (2019). Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 23(9), 3423–3435. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03012-w>
- Erickson, M., & Stern, R. (2012). Chain gangs: New aspects of hyaluronan metabolism. *Biochemistry Research International*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/893947>
- Ferreira, C., da Silva, M. A. M. R., & de Felício, C. M. (2016). Signs and symptoms of temporomandibular disorders in women and men. *Codas*, 28(1), 17–21. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20162014218>

- Ferreira, K., Guimarães, J. P., Batista, C. H. T., Ferraz Júnior, A. M. L., & Ferreira, L. A. (2009). Fatores psicológicos relacionados à sintomatologia crônica das desordens temporomandibulares - revisão de literatura. *Revista Da Faculdade de Odontologia - USP*, 14(3), 262–267. <https://doi.org/10.5335/rfo.v14i3.796>
- Ferreira, N., Masterson, D., Lopes, R., Lima, A., Souza, B., Oliveira, A., & Kelly, T. (2018). Efficacy of viscosupplementation with hyaluronic acid in temporomandibular disorders: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 46(11), 1943–1952. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.08.007>
- Fonseca, R., Januzzi, E., Ferreira, L., Grossmann, E., Carvalho, A., Oliveira, P., Vieira, É., Teixeira, A., & Almeida-Leite, C. (2018). Effectiveness of Sequential Viscosupplementation in Temporomandibular Joint Internal Derangements and Symptomatology: A Case Series. *Pain Research and Management*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5392538>
- Gasingirwa, M. C., Thirion, J., Mertens-Strijthagen, J., Wattiaux-De Coninck, S., Flamion, B., Wattiaux, R., & Jadot, M. (2010). Endocytosis of hyaluronidase-1 by the liver. *Biochemical Journal*, 430(2), 305–313. <https://doi.org/10.1042/BJ20100711>
- Gocmen, G., Aktop, S., Tüzüner, B., Goker, B., & Yarat, A. (2017). Effects of hyaluronic acid on bleeding following third molar extraction. *Journal of Applied Oral Science*, 25(2), 211–216. <https://doi.org/10.1590/1678-77572015-0187>
- Goodison, S., Urquidi, V., & Tarin, D. (1999). CD44 cell adhesion molecules. *Journal of Clinical Pathology - Molecular Pathology*, 52(4), 189–196. <https://doi.org/10.1136/mp.52.4.189>
- Greene, C. S., Klasser, G. D., & Epstein, J. B. (2010). Revision of the American association of dental research's science information statement about temporomandibular disorders. *Journal of the Canadian Dental Association*, 76(1).
- Grossmann, E., & Grossmann, T. K. (2011). Cirurgia da articulação temporomandibular. *Revista Dor*, 12(2), 152–159. <https://doi.org/10.1590/s1806-00132011000200012>
- Hashem, A. S., Issrani, R., Elsayed, T. E. E., & Prabhu, N. (2019). Topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus: A comparative study. *Journal of*

- Investigative and Clinical Dentistry*, 10(2), e12385.
<https://doi.org/10.1111/jicd.12385>
- He, Y., & Gao, B. (2017). A small specific-sized hyaluronic acid ameliorates alcoholic liver disease by targeting a small RNA: New hope for therapy? *Hepatology*, 66(2), 321–323. <https://doi.org/10.1002/hep.29227>
- Heldin, P., Lin, C. Y., Kollipoulos, C., Chen, Y. H., & Skandalis, S. S. (2019). Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biology*, 78–79, 100–117. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.017>
- Highley, C. B., Prestwich, G. D., & Burdick, J. A. (2016). Recent advances in hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 40, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.02.008>
- Hill, D. R., Kessler, S. P., Rho, H. K., Cowman, M. K., & De La Motte, C. A. (2012). Specific-sized hyaluronan fragments promote expression of human β -defensin 2 in intestinal epithelium. *Journal of Biological Chemistry*, 287(36), 30610–30624. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.356238>
- Januzzi, E. (2018). *Infiltração de hialuronato de sódio na articulação temporomandibular*. Instituto Universitário Egas Moniz.
- Joy, R. A., Vikkath, N., & Ariyannur, P. S. (2018). Metabolism and mechanisms of action of hyaluronan in human biology. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 33(1), 15–32. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2017-0031>
- Kessler, S. P., Obery, D. R., & De La Motte, C. (2015). Hyaluronan Synthase 3 Null Mice Exhibit Decreased Intestinal Inflammation and Tissue Damage in the DSS-Induced Colitis Model. *International Journal of Cell Biology*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/745237>
- Lee-Sayer, S. S. M., Dong, Y., Arif, A. A., Olsson, M., Brown, K. L., & Johnson, P. (2015). The where, when, how and why of hyaluronan binding by immune cells. *Frontiers in Immunology*, 6(MAR), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00150>
- Lesley, J., Hyman, R., English, N., Catterall, J. B., & Turner, G. A. (1997). CD44 in

- inflammation and metastasis. *Glycoconjugate Journal*, 14(5), 611–622. <https://doi.org/10.1023/A:1018540610858>
- Lyrio, M. C. N., Pereira Filho, V. A., Silva, L. M. de C. e, & Moraes, M. (2010). Uso de hialuronidato de sódio para tratamento de deslocamento anterior de disco articular com travamento bucal. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*, 10(1), 49–56.
- Manfredini, D., Piccotti, F., & Guarda-Nardini, L. (2010). Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: A systematic review of the literature. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*, 28(3), 166–176. <https://doi.org/10.1179/crn.2010.023>
- Manfredini, D., Rancitelli, D., Ferronato, G., & Guarda-Nardini, L. (2012). Arthrocentesis with or without additional drugs in temporomandibular joint inflammatory-degenerative disease: Comparison of six treatment protocols. *Journal of Oral Rehabilitation*, 39(4), 245–251. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2011.02265.x>
- Mansouri, S., Ghasemi, M., Salmani, Z., & Shams, N. (2013). Clinical Application of Hyaluronic Acid Gel for Reconstruction of Interdental Papilla At the Esthetic Zone. *Journal of Islamic Dental Association of Iran (Majallah-I-Dandanpizishki)*, 25(287), 191–196.
- Michalowicz, B. S., Pihlstrom, B. L., Hodges, J. S., & Bouchard, T. J. (2000). No heritability of temporomandibular joint signs and symptoms. *Journal of Dental Research*, 79(8), 1573–1578. <https://doi.org/10.1177/00220345000790080801>
- Moraes, B., Bonami, J. A., Romualdo, L., Comune, A. C., & Sanches, R. A. (2017). Ácido Hialuronico Dentro Da Área De Estética E Cosmética. *Revista Saúde Em Foco*, 9, 552–562. http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/062_acidohialuronico.pdf
- Okeson, J. P. (2014). *Bell's Oral and Facial Pain* (7^a Ed.). Quintessence publishing.
- Okeson, J. P., & de Leeuw, R. (2011). Differential Diagnosis of Temporomandibular Disorders and Other Orofacial Pain Disorders. *Dental Clinics of North America*, 55(1), 105–120. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.08.007>

- Oliveira, A. S. de, Bermudez, C. C., Souza, R. A. de, Souza, C. M. F., Dias, E. M., Castro, C. E. dos S., & Bérzin, F. (2003). Impacto da dor na vida de portadores de disfunção temporomandibular. *Journal of Applied Oral Science*, *11*(2), 138–143. <https://doi.org/10.1590/s1678-77572003000200010>
- Petrey, A. C., & de la Motte, C. A. (2014). Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. *Frontiers in Immunology*, *5*(MAR), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00101>
- Ponta, H., Sherman, L., & Herrlich, P. A. (2003). CD44: From adhesion molecules to signalling regulators. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *4*(1), 33–45. <https://doi.org/10.1038/nrm1004>
- Prevo, R., Banerji, S., Ferguson, D. J. P., Clasper, S., & Jackson, D. G. (2001). Mouse LYVE-1 Is an Endocytic Receptor for Hyaluronan in Lymphatic Endothelium. *Journal of Biological Chemistry*, *276*(22), 19420–19430. <https://doi.org/10.1074/jbc.M011004200>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Rodwell, V. W., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., & Weil, P. A. (2018). *Harper's Illustrated Biochemistry*.
- Sassi, F., Silva, A., Santos, R., & Andrade, C. (2018). Tratamento para disfunções temporomandibulares: uma revisão sistemática. *Audiology - Communication Research*, *23*(0), 1–13. <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2017-1871>
- Schiffman, E., & Ohrbach, R. (2016). Executive summary of the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders for clinical and research applications. *Journal of the American Dental Association*, *147*(6), 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.01.007>
- Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J.-P., List, T., Svensson, P., Gonzalez, Y., Lobbezoo, F., Michelotti, A., Brooks, S. L., Ceusters,

- W., Drangsholt, M., Ettlin, D., Gaul, C., Goldberg, L., Haythornthwaite, J., Hollender, L., ... Dworkin, S. (2014). Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 28(1), 6–27. <https://doi.org/10.11607/jop.1151>
- Shi, Z., Guo, C., & Awad, M. (2003). Hyaluronate for temporomandibular joint disorders. *Oral Health*, 1, 1–23.
- Skandalis, S. S., Karalis, T., & Heldin, P. (2019). Intracellular hyaluronan: Importance for cellular functions. *Seminars in Cancer Biology*, 62(July), 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.07.002>
- Stern, R. (2004). Hyaluronan catabolism: A new metabolic pathway. *European Journal of Cell Biology*, 83(7), 317–325. <https://doi.org/10.1078/0171-9335-00392>
- Tammi, M., Day, A. J., & Turley, E. A. (2002). Hyaluronan and homeostasis: A balancing act. *Journal of Biological Chemistry*, 277(7), 4581–4584. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100037200>
- Tammi, R., Passi, A. G., Rilla, K., Karousou, E., Vigetti, D., Makkonen, K., & Tammi, M. I. (2011). Transcriptional and post-translational regulation of hyaluronan synthesis. *FEBS Journal*, 278(9), 1419–1428. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08070.x>
- Toole, B. P. (2004). Hyaluronan: From extracellular glue to pericellular cue. *Nature Reviews Cancer*, 4(7), 528–539. <https://doi.org/10.1038/nrc1391>
- Watanabe, H., Cheung, S. C., Itano, N., Kimata, K., & Yamada, Y. (1997). Identification of hyaluronan-binding domains of aggrecan. *Journal of Biological Chemistry*, 272(44), 28057–28065. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.44.28057>
- Wight, T. N. (2017). Provisional matrix: A role for versican and hyaluronan. *Matrix Biology*, 60–61, 38–56. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.12.001>
- Yamaguchi, Y. (2000). Lecticans: Organizers of the brain extracellular matrix. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 57(2), 276–289. <https://doi.org/10.1007/PL00000690>
- Yang, B., Yang, B. L., Savani, R. C., & Turley, E. A. (1994). Identification of a common

- hyaluronan binding motif in the hyaluronan binding proteins RHAMM, CD44 and link protein. *EMBO Journal*, 13(2), 286–296. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1994.tb06261.x>
- Yeung, R. W. K., Chow, R. L. K., Samman, N., & Chiu, K. (2006). Short-term therapeutic outcome of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 102(4), 453–461. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.09.018>
- Yilmaz, O., Korkmaz, Y. T., & Tuzuner, T. (2019). Comparison of treatment efficacy between hyaluronic acid and arthrocentesis plus hyaluronic acid in internal derangements of temporomandibular joint. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 47(11), 1720–1727. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.07.030>