

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 19/02/2028.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

NICOLE FERNANDA DOS SANTOS LOPES

**AVALIAÇÃO DA AÇÃO CONSERVANTE DE
NANODIAMANTES INCORPORADOS A HIDROGÉIS DE
ÁCIDO HIALURÔNICO PARA DISFUNÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR: AVALIAÇÃO BIOFÍSICO-QUÍMICA**

NICOLE FERNANDA DOS SANTOS LOPES

**AVALIAÇÃO DA AÇÃO CONSERVANTE DE NANODIAMANTES
INCORPORADOS A HIDROGÉIS DE ÁCIDO HIALURÔNICO
PARA DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: AVALIAÇÃO
BIOFÍSICO-QUÍMICA**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRA, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Biomateriais. Linha de pesquisa: Desenvolvimento de Biomateriais em saúde bucal.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Luiz Souto Borges

São José dos Campos

2026

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2026]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Lopes, Nicole Fernanda dos Santos

Avaliação da ação conservante de nanodiamantes incorporados a hidrogéis de ácido hialurônico para disfunção temporomandibular: avaliação biofísico-química / Nicole Fernanda dos Santos Lopes. - São José dos Campos : [s.n.], 2026.
74 f. : il.

Tese (doutorado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2026.

Orientador: Alexandre Luiz Souto Borges.

1. Disfunção temporomandibular. 2. ácido hialurônico. 3. Nanodiamante. 4. Hidrogel. 5. Viscosuplementação. I. Borges, Alexandre Luiz Souto, orient. II. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - UNESP. IV. Universidade Estadual Paulista (UNESP). V. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

O presente trabalho compreende o eminente potencial de inovação ao investigar a atividade antimicrobiana dos nanodiamantes como excipientes funcionais aplicáveis a formulações farmacêuticas com a finalidade de conservação. A avaliação da capacidade dos nanodiamantes em retardar ou inibir o crescimento microbiano abre caminho para o possível desenvolvimento de sistemas de formulações inovadoras, que possuem a capacidade de aumentar a estabilidade microbiológica de produtos farmacêuticos. Estruturalmente, os nanodiamantes são compostos por carbono com hibridização sp^3 , área superficial específica e com superfície susceptível de funcionalização, esses atributos faz com que se tornem particularmente atrativos para aplicações farmacêuticas diferenciadas. Além disso, esses nanomateriais podem ser adquiridos a partir de resíduos gerados no processo industrial de polimento do diamante, o que confere ao estudo um caráter inovador ao propor a revalorização de um subproduto industrial que anteriormente era descartado. A combinação entre sustentabilidade, funcionalidade e aplicabilidade coloca os nanodiamantes como candidatos promissores para o desenvolvimento de novas tecnologias voltadas à criação excipientes conservantes para produtos farmacêuticos e correlatos.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The present study highlights the eminent potential for innovation by investigating the antimicrobial activity of nanodiamonds as functional excipients applicable to pharmaceutical formulations for preservation purposes. The evaluation of the ability of nanodiamonds to delay or inhibit microbial growth paves the way for the potential development of innovative formulation systems capable of enhancing the microbiological stability of pharmaceutical products. Structurally, nanodiamonds are composed of carbon with sp^3 hybridization, high specific surface area, and a surface susceptible to functionalization, attributes that make them particularly attractive for advanced pharmaceutical applications. Furthermore, these nanomaterials can be obtained from residues generated during the industrial diamond polishing process, conferring an innovative character to this study by proposing the revalorization of an industrial byproduct that was previously discarded. The combination of sustainability, functionality, and applicability positions nanodiamonds as promising candidates for the

development of new technologies aimed at the creation of preservative excipients for pharmaceutical products and related applications.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Luiz Souto Borges (Orientador)
Universidade Estadual Paulista (UNESP)
Instituto de Ciência e Tecnologia
Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. Lucas de Paula Ramos
Université Claude Bernard Lyon 1(LYON -I)
Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento

Profa. Dra. Renata Falchete do Prado
Universidade Estadual Paulista (UNESP)
Instituto de Ciência e Tecnologia

São José dos Campos, 19 de fevereiro de 2026.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, Fátima e Wagner, que acreditaram em mim, e não deixaram que eu desistisse dos meus sonhos.

Ao meu noivo, Matheus, meu companheiro, que caminhou ao meu lado com paciência, carinho e apoio.

À minha família e amigos, por todo afeto e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me conceder força, saúde e sabedoria ao longo de toda esta jornada, sustentando-me nos momentos de cansaço e incerteza.

Aos meus pais, Wagner e Fatima, meu mais profundo agradecimento por todo amor, apoio incondicional e por nunca deixarem de acreditar em mim. Cada conquista minha carrega o esforço, os sacrifícios e a dedicação de vocês.

Ao meu noivo, Matheus, obrigada por ser apoio, abrigo, motivação, paciência, especialmente nos momentos mais desafiadores.

À minha família, por todo o carinho, compreensão e por estarem sempre presentes, celebrando cada conquista ao meu lado.

Aos meus amigos, em especial a Maria Eduarda, que compartilharam comigo esta caminhada acadêmica, fazendo o percurso ser mais leve e significativo.

Aos meus professores e amigos, Profº Dr Lucas de Paula Ramos e Profº Dr Diego Garcia Miranda, pela contribuição essencial à minha formação acadêmica, pelo conhecimento compartilhado, por todo incentivo e por despertarem em mim o amor pela ciência. Minha sincera gratidão pela dedicação e confiança depositada em mim.

Ao meu orientador, Profº Dr Alexandre Luiz Souto Borges por toda orientação e paciência.

Agradeço aos professores e funcionários da Universidade Estadual Paulista – UNESP, cada qual em sua função e singularidade, ajudou-me de alguma forma no desenvolvimento desta pesquisa.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES)- Código de Financiamento 001, pela bolsa de estudo concedida a mim, no período de 01/10/2026 a 28/02/2026 que proporcionou dedicação exclusiva ao desenvolvimento deste trabalho.

E por fim, agradeço a Universidade Estadual Paulista (UNESP) na pessoa do diretor do Instituto de Ciências e Tecnologia de São José dos Campos, Profº Dr Cesar Rogério Pucci, e da vice-diretora Profª Dra Symone Cristina Teixeira

Ao programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Saúde Bucal, na pessoa do coordenador Profº Dr Alexandre Luiz Souto Borges, e na vice coordenadora Profª Dra Juliana Campos Junqueira.

"Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível, e, de repente, você
estará fazendo o impossível."

São Francisco de Assis

RESUMO

Lopes NFS. Avaliação da ação conservante de nanodiamantes incorporados a hidrogéis de ácido hialurônico para disfunção temporomandibular: avaliação biofísico-química [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2026.

A disfunção temporomandibular constitui um problema de saúde pública global, associado à desregulação imunoinflamatória e a manifestações clínicas diversas, sendo essencial o desenvolvimento de biomateriais capazes de atuar na modulação mecânica e biológica do ambiente articular. Este estudo avaliou a ação conservante de hidrogéis de ácido hialurônico incorporados com nanodiamantes quanto às suas propriedades físico-químicas, reológicas, biológicas e antimicrobianas, visando proposição de futuras propostas terapêuticas. Os hidrogéis de ácido hialurônico foram sintetizados e incorporados com diferentes concentrações de nanodiamantes, sendo posteriormente submetidos a análises de caracterização estrutural, espectroscópica, reológica, biológica e microbiológica. As análises por microscopia eletrônica de varredura demonstraram uma matriz tridimensional porosa, com microestrutura modulada pela concentração de nanodiamantes, enquanto a espectroscopia no infravermelho confirmou a preservação da integridade química do polímero, indicando interações predominantemente físicas. Os ensaios reológicos evidenciaram comportamento viscoelástico compatível com viscosuplementação, com preservação do módulo elástico, reforço mecânico dependente da concentração e maior estabilidade após autoclavagem. Nas análises biológicas, o hidrogel contendo 200 µg de nanodiamantes apresentou elevada biocompatibilidade, com viabilidade celular de 95% e ausência de efeitos genotóxicos, enquanto concentração mais alta, de 300 µg, manteve viabilidade de 84%, indicando resposta dose-dependente. A atividade antimicrobiana foi limitada, com maior redução da viabilidade de *Salmonella enterica* em relação a outras cepas testadas. Os dados obtidos foram submetidos ao teste de normalidade, os resultados que obtiveram distribuição normal na curva gaussiana foram avaliados pelo método ANOVA complementado pelo Teste de Tukey, com nível de significância de 5% ($p \leq 0.05$); já os dados que não obtiveram distribuição normal foram analisados pelo teste de Kruskal Wallis suplementado pelo teste de Dunn's com nível de significância de 5% ($p \leq 0.05$). Concluiu-se que a incorporação controlada de nanodiamantes ao ácido hialurônico resultou em hidrogéis com propriedades estruturais, mecânicas e biológicas adequadas para aplicação na articulação temporomandibular, no entanto, ainda é necessário elucidar lacunas para a proposição de futuras propostas terapêuticas.

Palavras-chave: disfunção temporomandibular; ácido hialurônico; nanodiamante; hidrogel; viscosuplementação.

ABSTRACT

Lopes NFS. *Evaluation of the preservative action of nanodiamonds incorporated into hyaluronic acid hydrogels for temporomandibular disorders: a biophysical–chemical assessment [dissertation].* São José dos Campos (SP): São Paulo State University (UNESP), Institute of Science and Technology; 2026.

Temporomandibular disorder constitutes a global public health problem, associated with immuno-inflammatory dysregulation and diverse clinical manifestations, making the development of biomaterials capable of modulating the mechanical and biological environment of the joint essential. This study evaluated the preservative action of hyaluronic acid hydrogels incorporated with nanodiamonds regarding their physicochemical, rheological, biological, and antimicrobial properties, aiming to propose future therapeutic approaches. Hyaluronic acid hydrogels were synthesized and incorporated with different concentrations of nanodiamonds, and subsequently subjected to structural, spectroscopic, rheological, biological, and microbiological characterization analyses. Scanning electron microscopy analyses demonstrated a porous three-dimensional matrix, with microstructure modulated by nanodiamond concentration, while infrared spectroscopy confirmed the preservation of the chemical integrity of the polymer, indicating predominantly physical interactions. Rheological assays showed viscoelastic behavior compatible with viscosupplementation, with preservation of the elastic modulus, concentration-dependent mechanical reinforcement, and increased stability after autoclaving. In biological analyses, the hydrogel containing 200 μg of nanodiamonds showed high biocompatibility, with 95% cell viability and absence of genotoxic effects, while the higher concentration of 300 μg maintained 84% viability, indicating a dose-dependent response. Antimicrobial activity was limited, with a greater reduction in the viability of Salmonella enterica compared to other tested strains. The obtained data were subjected to normality testing; results with normal distribution were analyzed using ANOVA followed by Tukey's test, while non-normally distributed data were analyzed using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's test, adopting a significance level of 5% ($p \leq 0.05$). It was concluded that the controlled incorporation of nanodiamonds into hyaluronic acid resulted in hydrogels with structural, mechanical, and biological properties suitable for application in the temporomandibular joint; however, further studies are required to address existing gaps and support future therapeutic proposals.

Keywords: temporomandibular disorders; hyaluronic acid; nanodiamond; hydrogel; viscosupplementation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagens dos hidrogéis de AH 3%+ND obtidas por SEM-FEG	38
Figura 2 – Gráfico dos espectros de FTIR do ácido hialurônico	39
Figura 3 – Gráfico dos espectros de FTIR do nanodiamante.....	40
Figura 4 – Gráfico dos espectros de FTIR do hidrogel HA 3%+ND	41
Figura 5 – Gráfico da análise de varredura de amplitude para géis de HA 3%+ND não autoclavados.....	43
Figura 6 – Gráfico da análise de varredura de amplitude para géis de HA 3%+ND autoclavados.....	43
Figura 7 – Gráfico da análise de frequência para géis de HA 3%+ND não autoclavados	45
Figura 8 – Gráfico da análise de frequência para géis de HA 3%+ND autoclavado	45
Figura 9 – Gráfico da análise de temperatura para géis de HA 3%+ND não autoclavados.....	47
Figura 10 – Gráfico da análise de temperatura para géis de HA 3%+ND autoclavados	47
Figura 11 – Gráfico da viabilidade celular de RAW 264-7	48
Figura 12 – Gráfico da avaliação de Genotoxicidade dos hidrogéis	49
Figura 13 – Gráfico da determinação de atividade antimicrobiana dos hidrogéis em <i>Bacillus subtilis</i>	50
Figura 14 – Gráfico da determinação de atividade antimicrobiana dos hidrogéis em <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	51

Figura 15 – Gráfico da determinação de atividade antimicrobiana dos hidrogéis em <i>Salmonella entérica</i>	52
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Disfunções temporomandibulares	19
2.1.1 Fisiopatologia da disfunção temporomandibular	20
2.1.2 Tratamento para disfunção temporomandibular	21
2.2 Ácido hialurônico	22
2.2.1 Hidrogéis de ácido hialurônico	23
2.3 Nanotecnologia	24
2.3.1 Nanodiamantes	25
2.3.2 Hidrogéis com nanodiamantes	26
2.4 Micro-organismos	27
2.4.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27
2.4.2 <i>Salmonella enterica</i>	28
2.4.3 <i>Bacillus subtilis</i>	29
3 PROPOSIÇÃO	30
4 MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 Formulação do ácido hialurônico conjugado ao nanodiamante	31
4.2 Caracterização dos hidrogéis conjugados ao nanodiamante	31
4.2.1 Microscopia Eletrônica de Varredura com Canhão de Emissão de Campo (SEM-FEG)	31
4.2.2 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	31
4.2.3 Ensaio de reologia em regime oscilatório	32
4.2.3.1 Varredura de frequência	32
4.2.3.2 Varredura de amplitude	32
4.2.3.3 Rampa de temperatura	32
4.3 Análise de Biocompatibilidade	33
4.3.1 Cultura celular	33
4.3.2 Avaliação da citotoxicidade	34

4.3.3 Avaliação da genotoxicidade dos biomateriais (teste de micronúcleos)	35
4.4 Determinação da Atividade antimicrobiana dos hidrogéis	36
4.5 Análise estatística	36
5 RESULTADO	38
5.1 Microscopia Eletrônica de Varredura com Canhão de Campo (SEM-FEG)	38
5.2 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	39
5.3 Ensaio de reologia em regime oscilatório	41
5.3.1 Amplitude	41
5.3.2 Frequência	44
5.3.3 Temperatura	46
5.4 Avaliação da Citotoxicidade	48
5.5 Avaliação da genotoxicidade dos biomateriais (teste de micronúcleos)	48
5.6 Avaliação da atividade antimicrobiana dos hidrogéis	49
6 DISCUSSÃO	53
REFERÊNCIAS	63

1 INTRODUÇÃO

A disfunção temporomandibular (DTM) é considerada um quadro clínico multifatorial, segundo a Academia Americana de Dor Orofacial, é um conjunto de condições fisiopatológicas que afetam as estruturas musculoesqueléticas e neuromusculares da musculatura mastigatória e articulação temporomandibular (ATM), sendo considerado o gerador de dor crônica mais comum de origem não dental na área orofacial. Tal condição apresenta uma prevalência significativa na população mundial, cerca de 6 a 12%, e com maior incidência em mulheres na faixa etária de 20 a 40 anos de vida. Embora a DTM seja tradicionalmente associada a fatores mecânicos, inflamatórios e psicossociais, a colonização de bactérias na articulação acontece em alguns casos e pode influenciar no quadro clínico do paciente, principalmente em contextos de inflamação local, trauma ou procedimentos invasivos. (Kim et al., 2014; Laskin et al., 1983; Wu et al., 2021; Valesan et al., 2021).

O diagnóstico da DTM baseia-se em critérios clínicos padronizados e aceitos mundialmente, são eles: os critérios diagnósticos de pesquisa para disfunção temporomandibular (RDC/TMD) e os critérios diagnósticos para disfunção temporomandibular (DC/TMD) e, recentemente, foi desenvolvida a Classificação Internacional de Dor Orofacial (ICOP), visando aumentar a adesão entre os estudos, além da possibilidade de padronização e reprodução de resultados em pesquisa e prática clínica. (Gilheaney et al., 2020; Mnguni et al., 2021; Valesan et al., 2021).

Fisiologicamente, a DTM é apresentada como uma condição multifatorial, esta principalmente associada a processos inflamatórios locais de baixa intensidade, bruxismo, microtraumas repetitivas, deslocamento discais e doenças articulares degenerativas. Porém, os processos infecciosos articulares, embora raros, podem atuar como causas secundárias ou agravantes da disfunção temporomandibular, aumentando a complexidade do manejo clínico. (Xu et al., 2022).

Clinicamente, a DTM manifesta-se por dor em estruturas mastigatórias; dor modificada pelo movimento, função ou parafunção mandibular; cefaleia de qualquer tipo na região temporal; cefaleia influenciada pelo movimento; estalidos na abertura, fechamento, lateralização ou protusão da mandíbula; abertura passiva menor que 40mm; crepitação durante o movimento mandibular; travamento da ATM atual ou

intermitente, estes sintomas são associados principalmente aos processos inflamatórios e mecânicos, podendo ser agravados por desequilíbrios do microambiente articular e susceptibilidade à colonização de bactérias. (Valesan et al., 2021; Wu et al., 2021).

A colonização de bactérias na articulação temporomandibular pode ocorrer por diferentes formas, como a disseminação hematogênica que acontece quando bactérias presentes no sangue invadem a fluido sinovial. Outro mecanismo é a propagação por contiguidade, onde uma infecção odontogênica, infecção de partes moles adjacentes ou otológica pode estender para o espaço articular, assim, criando um ambiente colonizado de bactérias. Também pode ocorrer a inoculação direta de micro-organismos por traumas, cirurgias ou procedimentos como a artrocentese, que facilita a entrada de bactérias na articulação e aumenta o risco de infecção. Embora a colonização da ATM por bactérias geralmente envolve espécies como *Staphylococcus aureus* e estreptococos em casos de artrite séptica, patógenos oportunistas menos comuns podem colonizar o tecido articular. *Pseudomonas aeruginosa*, um bacilo Gram-negativo, que forma biofilmes resistentes a antimicrobianos é considerada como uma rara infecção articular que tem a capacidade de invadir tecidos profundos e desenvolver comunidades estruturadas que dificultam o tratamento convencional. (Kim et al., 20023; Li et al., 2001; Sun et al., 2008).

A abordagem terapêutica da DTM é condizente as manifestações clínicas do paciente. Tradicionalmente, as primeiras intervenções são baseadas no controle da dor e da inflamação local com o uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteróides e relaxantes musculares. Com o objetivo de reduzir a concentração de citocinas pró-inflamatórias no líquido sinovial e clivar possíveis aderências do disco articular, aconselha-se a artrocentese, um procedimento cirúrgico pouco invasivo que pode estar associada ou não com a viscosuplementação a base de ácido hialurônico. Em último recurso, propõe-se as intervenções cirúrgicas, como a discopexia e artroplastia. (Jantzen et al., 2020; Tsui et al., 2022; Webner et al., 2021, Yoshioka et al., 2018).

O ácido hialurônico utilizado para viscosuplementação é um polissacarídeo natural, constituinte de substância fundamental ou matriz extracelular dos tecidos conjuntivos por todo corpo, com presença em cartilagem e líquido sinovial (Abatangelo et al., 2020). Possui diversas funções biológicas, incluindo a regulação da hidratação

e lubrificação tecidual, manutenção da integridade estrutural dos tecidos e interação com as células por meio de receptores específicos como o CD44 (Jiang et al., 2018; Mortada et al., 2022). Além disso, o ácido hialurônico tem sido amplamente utilizado na medicina e em produtos cosméticos devido à sua capacidade de reter água e sua biocompatibilidade (Wu et al., 2021; Ebad et al., 2021;). Além de ser um componente importante na formulação de hidrogéis, visto que sua capacidade de formar ligações covalentes permite a reticulação cruzada dos polímeros, resultando em materiais com propriedades mecânicas e de liberação de fármacos com liberação controlada (Qui et al., 2021, da Silva Xavier et al., 2021; Vasvani, Kulkarni, Rawtani, 2020).

Os nanodiamantes são um tipo de nanomateriais de carbono, com propriedades diversas e úteis para uma série de aplicações biomédicas, desde a geração de imagens até a administração de medicamentos. A estrutura do nanodiamante é um octaedro truncado facetado, com campos eletrostáticos nas superfícies das facetas. Em sua superfície existem numerosos grupos funcionais como fenóis, pironas, epóxido e hidroxila, permitindo que haja ligação de hidrogênio e ligações covalentes, além disso, a sua superfície ainda permite ser modificada com outros grupos funcionais, como grupos carboxila e amina, possibilitando uma nova funcionalidade à partícula. A excelente biocompatibilidade dos nanodiamantes se dão a sua boa solubilidade em água devido as fortes ligações de hidrogênio com moléculas de água, formando um revestimento de hidratação em soluções aquosas. (Yoo et al, 2022)

Entre a principais aplicações dos nanodiamantes estão a administração de fármacos, revestimentos de implantes e bioimagem. No entanto, a comunidade científica estuda novas formas da utilização dos nanodiamantes. Shirani et al. demonstrou em um estudo a alta compatibilidade com células ósseas e propriedades antimicrobianas promissoras contra *Staphylococcus aureus*, uma cepa encontrada regularmente associada à infecção de articulações artificiais. Outro estudo, conduzido por Yoo et al. validou que uma injeção intravenosa de nanodiamantes sintetizados por detonação (DND) altamente purificados pode atuar como um agente terapêutico para tratar a Síndrome de liberação de citocinas. Já no estudo de Pentecost et al. foi verificado que a octadecilamina ligada à superfície do nanodiamante obteve efeito antiinflamatório em macrófagos humanos primários em termos de expressão gênica e secreção de proteínas, além de aumentar a expressão gênica de receptores

fagocíticos. (Monaco&Giugliano, 2014; Shirani et al, 2019; Yoo et al, 2022; Pentecost et al, 2017)

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a incorporação de nanodiamantes em hidrogéis de ácido hialurônico promove alterações estruturais, físico-químicas e biológicas relevantes, sem comprometer a integridade química do polímero. As análises morfológicas confirmaram a formação de uma matriz tridimensional porosa, cuja microestrutura foi modulada pela concentração de nanodiamantes. Do ponto de vista reológico, os hidrogéis apresentaram comportamento viscoelástico compatível com aplicações de viscosuplementação, com reforço mecânico e estabilidade estrutural dependentes da concentração do nanomaterial. As avaliações biológicas indicaram adequada biocompatibilidade das formulações, destacando o hidrogel contendo 200 µg de nanodiamantes, que apresentou maior viabilidade celular, sem efeitos citotóxicos ou genotóxicos significativos. Em relação à atividade microbiológica, os hidrogéis não apresentaram efeito antimicrobiano expressivo, evidenciando a necessidade de estratégias adicionais para o controle microbiano.

De modo geral, os achados indicam que hidrogéis de ácido hialurônico incorporados com nanodiamantes apresentam propriedades compatíveis com aplicações intra-articulares, incluindo a articulação temporomandibular, representando uma plataforma promissora para o desenvolvimento de sistemas terapêuticos voltados ao tratamento da disfunção temporomandibular.

REFERÊNCIAS

Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells*. 2020 Jul 21;9(7):1743. doi: 10.3390/cells9071743. PMID: 32708202; PMCID: PMC7409253.

Al-Moraissi EA, Farea R, Qasem KA, Al-Wadeai MS, Al-Sabahi ME, Al-Iryani GM. Effectiveness of occlusal splint therapy in the management of temporomandibular disorders: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Aug;49(8):1042-1056. doi: 10.1016/j.ijom.2020.01.004. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31982236.

Alexander E, Leong KW. Nanodiamonds in biomedical research: Therapeutic applications and beyond. *PNAS Nexus*. 2024 May 17;3(5):pgae198. doi: 10.1093/pnasnexus/pgae198. PMID: 38983694; PMCID: PMC11231952.

Alonso-Coello P, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Akl EA, Vernooij RW. Systematic reviews suffer from major limitations in reporting absolute effects. *J Clin Epidemiol*. 2015 Nov 8. pii: S0895-4356(15)00505-3. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.002. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 26560992.

Ângelo DF, Mota B, Sanz D, Pimentel J. Septic arthritis of the temporomandibular joint managed with arthroscopy: a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2023 Dec;52(12):1278-1281. doi: 10.1016/j.ijom.2023.06.008. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37479607.

Angjellari M, Tamburri E, Montaina L, Natali M, Passeri D, Rossi M, et al. Beyond the concepts of nanocomposite and 3D printing: The use of PVA-detonation nanodiamond as inks for Additive Manufacturing. *Compos Sci Technol*. 2017 Mar 15;141:1-10.

Assi MM, Grawish ME, Elsabaa HM, Helal ME, Ezzat SK. Therapeutic potential of hyaluronic acid hydrogel combined with bone marrow stem cells-conditioned medium on arthritic rats' TMJs. *Sci Rep*. 2024 Nov 5;14(1):26828. doi: 10.1038/s41598-024-77325-6. PMID: 39500985; PMCID: PMC11538243.

Bianchi J, Ruellas AC de O, Gonçalves JR. Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint can be diagnosed earlier using biomarkers and machine learning. *Scientific Reports*. 2020;10(1):8012. DOI:10.1038/s41598-020-64942-0.

Birch K, Dove ES, Chiappetta M, Gürsoy UK. Biobanks in oral health: promises and implications of post-neoliberal science and innovation. *OMICS*. 2015 Nov 19. [Epub ahead of print]

Bolshakova O, et al. Fullerenes on a Nanodiamond Platform Demonstrate Antibacterial Activity with Low Cytotoxicity. *Pharmaceutics*. 2023 Jul 26;15(7):1984. Busato AL, Hernandez PA, Candido MS, Porto CL, Reichert LA, Macedo RP, et al.

Busse JW, Casassus R, Carrasco-Labra A, Durham J, Mock D, Zakrzewska JM, et al. Management of chronic pain associated with temporomandibular disorders: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2023 Dec 15;383:e076227. doi: 10.1136/bmj-2023-076227. PMID: 38101929.

Caulier S, Nannan C, Gillis A, Licciardi F, Bragard C, Mahillon J. Overview of the Antimicrobial Compounds Produced by Members of the *Bacillus subtilis* Group. *Front Microbiol*. 2019 Feb 26;10:302. doi: 10.3389/fmicb.2019.00302. PMID: 30873135; PMCID: PMC6401651.

Chatterjee A, Perevedentseva E, Jani M, Cheng CY, Ye YS, Chung PH, et al. Antibacterial effect of ultrafine nanodiamond against gram-negative bacteria *Escherichia coli*. *J Biomed Opt*. 2015 May;20(5):051014. doi: 10.1117/1.JBO.20.5.051014. PMID: 25500913.

Chen CH, Kao HH, Lee YC, Chen JP. Hidrogéis injetáveis de ácido hialurônico termossensíveis para liberação de condrocitos em engenharia de tecido cartilaginoso. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(9):1293. <https://doi.org/10.3390/ph16091293>

Christidis N, Al-Moraissi EA, Barjandi G, Svedenlöv J, Jasim H, Christidis M, et al. Pharmacological Treatments of Temporomandibular Disorders: A Systematic Review Including a Network Meta-Analysis. *Drugs*. 2024 Jan;84(1):59-81. doi: 10.1007/s40265-023-01971-9. Epub 2023 Dec 16. PMID: 38103150; PMCID: PMC10789663.

Christidis N, Lindström Ndanshau E, Sandberg A, Tsilingaridis G. Prevalence and treatment strategies regarding temporomandibular disorders in children and adolescents-A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2019;46(3):291-301. doi: 10.1111/joor.12759.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI document M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.

Coelho MB. Expressão dos genes ALP e BSP frente aos extratos de UDMA, BisGMA, óleo de copaíba e polímero da mamona sobre fibroblastos da polpa dental [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2013.

Cumont A, Pitt A, Lambert PA, Oggioni MR. Properties, mechanism and applications of diamond as an antimicrobial material. *Crit Rev Solid State Mater Sci*. 2022;47(6):535-554.

Dworak N, Wnuk M, Zebrowski J, Bartosz G. Genotoxic and mutagenic activity of diamond nanoparticles in human peripheral lymphocytes in vitro. *Carbon*. 2014;68:763-776.

Ebad Ali SM, Farooqui SF, Sahito B, Ali M, Khan AA, Naeem O. Clinical Outcomes

Of Intra-Articular High Molecular Weight Hyaluronic Acid Injection For Hip Osteoarthritis- A Systematic Review And Meta-Analysis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021 Apr-Jun;33(2):315-321. PMID: 34137552.

Fam H, Bryant JT, Kontopoulou M. Rheological properties of synovial fluids. *Biorheology*. 2007;44(2):59-74.

Giarritiello F, De La Motte LR, Drago L. Viscosupplementation and Synovial Fluid Rheology: A Hidden Risk for Bacterial Biofilm Formation in Joint Infections? *Microorganisms*. 2025 Mar 21;13(4):700. doi: 10.3390/microorganisms13040700. PMID: 40284537; PMCID: PMC12029640.

Gilheaney Ó, Stassen LF, Walshe M. The epidemiology, nature, and impact of eating and swallowing problems in adults presenting with temporomandibular disorders. *Cranio*. 2020; 20:1-9. doi: 10.1080/08869634.2020.1781453.

González-Sánchez B, García Monterey P, Ramírez-Durán MDV, Garrido-Ardila EM, Rodríguez-Mansilla J, Jiménez-Palomares M. Temporomandibular Joint Dysfunctions: A Systematic Review of Treatment Approaches. *J Clin Med*. 2023 Jun 20;12(12):4156. doi: 10.3390/jcm12124156. PMID: 37373852; PMCID: PMC10299279.

Grieco M, Ursini O, Palamà IE, Gigli G, Moroni L, Cortese B. HYDRHA: Hydrogels of hyaluronic acid. New biomedical approaches in cancer, neurodegenerative diseases, and tissue engineering. *Mater Today Bio*. 2022 Oct 8;17:100453. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100453. PMID: 36254248; PMCID: PMC9568881.

Guzzo SC, Finkler M, Reibnitz Júnior C, Reibnitz MT. Ortodontia preventiva e interceptativa na rede de atenção básica do SUS: perspectiva dos cirurgiões-dentistas da Prefeitura Municipal de Florianópolis, Brasil. *Cien Saude Colet*. 2014 Feb;19(2):449-60.

Haridas N, Joseph R. Effect of steam sterilization and biocompatibility studies of hyaluronic acid hydrogel for viscosupplementation. *J Mater Sci Mater Med*. 2019 Jun 27;30(7):79.

Huang H, Lou Z, Zheng S, Wu J, Yao Q, Chen R, et al. Intra-articular drug delivery systems for osteoarthritis therapy: shifting from sustained release to enhancing penetration into cartilage. *Drug Deliv*. 2022 Dec;29(1):767-791. doi: 10.1080/10717544.2022.2048130. PMID: 35261301; PMCID: PMC8920370. International Organization for Standardization.

ISO 10993-5:2009. Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. Geneva: ISO; 2009.

Jantzen C, Ebskov LB, Andersen KH, Benyahia M, Rasmussen PB, Johansen JK. The Effect of a Single Hyaluronic Acid Injection in Ankle Arthritis: A Prospective Cohort Study. *J Foot Ankle Surg*. 2020 Sep-Oct;59(5):961-963.

Jasim H, Ghafouri B, Gerdle B, Hedenberg-Magnusson B, Ernberg M. Altered levels of salivary and plasma pain related markers in temporomandibular disorders. *J Headache Pain*. 2020 Aug 26;21(1):105. doi: 10.1186/s10194-020-01160-z. PMID: 32842964; PMCID: PMC7449051.

Jentzen W, Richter M, Nagarajah J, Poeppel TD, Brandau W, Dawes C, et al. Chewing-gum stimulation did not reduce the absorbed dose to salivary glands during radioiodine treatment of thyroid cancer as inferred from pre-therapy (124)I PET/CT imaging. *EJNMMI Phys*. 2014 Dec;1(1):100. doi: 10.1186/s40658-014-0100-1.

Jeon HS, Hong SP, Cho BO, Mulyukin A, Choi JY, Kim SG. Hematogenous infection of the human temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Feb;99(2):E11-7. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.11.001. PMID: 15660076.

Jiang B, Xu H, Zhou Z. Septic arthritis with osteomyelitis due to *Salmonella enterica* serotype Dublin: A case series. *Front Surg*. 2023 Jan 6; 9:1069141. doi: 10.3389/fsurg.2022.1069141. PMID: 36684367; PMCID: PMC9852604.

Jiang L, Liu G, Liu H, Han J, Liu Z, Ma H. Molecular weight impact on the mechanical forces between hyaluronan and its receptor. *Carbohydr Polym*. 2018 Oct 1;197:326-336. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.06.015. Epub 2018 Jun 5. PMID: 30007620.

Jin Y, Koh RH, Kim SH, Kim KM, Park GK, Hwang NS. Injectable anti-inflammatory hyaluronic acid hydrogel for osteoarthritic cartilage repair. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020 Oct;115:111096. doi: 10.1016/j.msec.2020.111096. Epub 2020 May 15. PMID: 32600700

Kaya MGA, Simonca AG, Rau I, Coman AE, Marin MM, Popa L, et al. Topical Biocomposites Based on Collagen, Hyaluronic Acid and Metronidazole as Periodontitis Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Oct 7;17(10):1336. doi: 10.3390/ph17101336. PMID: 39458977; PMCID: PMC11510136.

Kim JT, Lee DY, Kim TH, Seung MY, Cho NI. Biocompatibility of hyaluronic acid hydrogels prepared by porous hyaluronic acid microbeads. *Met Mater Int*. 2014;20:555-563.

Kim SJ, Park YH, Hong SP, Cho BO, Park JW, Kim SG. The presence of bacteria in the synovial fluid of the temporomandibular joint and clinical significance: preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Oct;61(10):1156-61. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00674-8. PMID: 14586850.

Kukreja P, Kukreja BJ, Marrapodi MM, Ronsivalle V, Cicciù M, Minervini G. Efficacy of hyaluronic acid in temporomandibular disorders evaluated with diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD). *J Oral Rehabil*. 2025 Feb;52(2):254-265. doi: 10.1111/joor.13840. Epub 2024 Aug 29. PMID: 39210692; PMCID: PMC11740289.

Kydyrbay N, Zhazitov M, Abdullah M, Duisebayev T, Tezekbay Y, Aldongarov A, et al. Structural, surface, and theoretical investigation of hydrophobic-modified

nanodiamond powders. *Sci Rep*. 2025 Jul 7;15(1):24329. doi: 10.1038/s41598-025-10027-9. PMID: 40624337; PMCID: PMC12234861.

Lan R, Tzortzis S, Desfosses Y, Signoli M, Tardivo D. [Study of remains and dental wastes of a First World War German rest camp]. *Odontostomatol Trop*. 2014 Dec;37(148):13-24. French.

Laskin DM, Greenfield W, Gale E, Rugh J, Neff P, Alling C, editors. President's Conference on Examination, Diagnosis, and Management of TMD. Chicago, IL: American Dental Association; 1983.

Li D, Zhang L, Liang J, Deng W, Wei Q, Wang K. Biofilm Formation by *Pseudomonas aeruginosa* in a Novel Septic Arthritis Model. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Sep 21;11:724113. doi: 10.3389/fcimb.2021.724113. PMID: 34621691; PMCID: PMC8490669.

Lim DG, Kang E, Jeong SH. pH-dependent nanodiamonds enhance the mechanical properties of 3D-printed hyaluronic acid nanocomposite hydrogels. *J Nanobiotechnology*. 2020 Jun 10;18(1):88. doi: 10.1186/s12951-020-00647-w. PMID: 32522274; PMCID: PMC7288416.

Machado D, Martimbianco ALC, Bussadori SK, Pacheco RL, Riera R, Santos EM. Botulinum Toxin Type A for Painful Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2020 Mar-Apr;21(3-4):281-293. doi: 10.1016/j.jpain.2019.08.011. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31513934.

Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Oct;112(4):453-62. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.04.021. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21835653.

Mansur Filho J, Almeida Júnior GL, Jorge JK, Sá Júnior SG, Renato J. Fat pulmonary embolism during orthopedic surgery monitored through transesophageal echocardiogram. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Oct;85(4):289.

Meijide S, Hernández ML, Navarro R, Larreategui Z, Ferrando M, Ruiz-Sanz JI. Glutathione S-transferase activity in follicular fluid from women undergoing ovarian stimulation: role in maturation. *Free Radic Biol Med*. 2014 Oct;75 Suppl 1:S41. PubMed PMID: 26461371.

Meltzer OS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Milne C, Kelly SA, Maritan SM, Gilmore H, O'Brien FJ, Crean A. Dual-Modified Hyaluronic Acid for Tunable Double Cross-Linked Hydrogel Adhesives. *Biomacromolecules*. 2024;25(4):2645–55. doi:10.1021/acs.biomac.4c00194

Miranda DG, Ramos LP, Lopes NFDS, Silva NVHF, Soares CP, Rodrigues FP, et al. Ketoprofen Associated with Hyaluronic Acid Hydrogel for Temporomandibular Disorder Treatment: An In Vitro Study. *Gels*. 2024 Dec 10;10(12):811. doi: 10.3390/gels10120811. PMID: 39727570; PMCID: PMC11675910.

Mnguni N, Olivier B, Mosselson J, Mudzi W. Prevalence of concurrent headache and temporomandibular disorders: a systematic review protocol. *JBISIRIR-D-19-00255*. 2021;19(1):263-269. doi: 10.11124/JBISIRIR-D-19-00255.

Mochalin, V., Shenderova, O., Ho, D. The properties and applications of nanodiamonds. *Nature Nanotech* 7, 11–23 (2012).

Moche H, Paget V, Chevalier D, Lorge E, Claude N, Girard HA, et al. Carboxylated nanodiamonds can be used as negative reference in in vitro nanogenotoxicity studies. *J Appl Toxicol*. 2017 Aug;37(8):954-961. doi: 10.1002/jat.3443. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28165139.

Monaco AM, Giugliano M. Carbon-based smart nanomaterials in biomedicine and neuroengineering. *Beilstein J Nanotechnol*. 2014 Oct 23;5:1849-63. doi: 10.3762/bjnano.5.196. Erratum in: *Beilstein J Nanotechnol*. 2015 Feb 18;6:499. doi: 10.3762/bjnano.6.51. PMID: 25383297; PMCID: PMC4222354.

Monasterio G, Castillo F, Rojas L, Cafferata EA, Alvarez C, Carvajal P, et al. Th1/Th17/Th22 immune response and their association with joint pain, imagenological bone loss, RANKL expression and osteoclast activity in temporomandibular joint osteoarthritis: A preliminary report. *J Oral Rehabil*. 2018;45(8):589-597. doi: 10.1111/joor.12649.

Mortada H, Seraj H, Barasain O, Bamakhrama B, Alhindi NI, Arab K. Ocular Complications Post-Cosmetic Periocular Hyaluronic Acid Injections: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2022 Apr;46(2):760-773. doi: 10.1007/s00266-021-02730-5. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35091771.

Moskvitina E, Kuznetsov V, Moseenkov S, Serkova A, Zavorin A. Antibacterial Effect of Carbon Nanomaterials: Nanotubes, Carbon Nanofibers, Nanodiamonds, and Onion-like Carbon. *Materials (Basel)*. 2023 Jan 19;16(3):957. doi: 10.3390/ma16030957. PMID: 36769964; PMCID: PMC9918274.

Nie H, Wong K, McGovern J, Chan YW, Foster N, Fang W. One-Step Fabrication of Thermosensitive Hyaluronic Acid-Based Injectable Hydrogel with Excellent Mechanical Strength and Biocompatibility. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2022;61(27):10017-10028. doi:10.1021/acs.iecr.2c00285.

Norouzi N, Ong Y, Damle VG, Habibi Najafi MB, Schirhagl R. Effect of medium and aggregation on antibacterial activity of nanodiamonds. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020 Jul;112:110930. doi: 10.1016/j.msec.2020.110930. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32409078.

Pacelli S, Maloney R, Chakravarti AR, Whitlow J, Basu S, Modaresi S, et al.

Controlling Adult Stem Cell Behavior Using Nanodiamond-Reinforced Hydrogel: Implication in Bone Regeneration Therapy. *Sci Rep.* 2017 Jul 26;7(1):6577. doi: 10.1038/s41598-017-06028-y. PMID: 28747768; PMCID: PMC5529511.

Peng BY, Singh AK, Tsai CY, Chan CH, Deng YH, Wu CM, et al. Platelet-derived biomaterial with hyaluronic acid alleviates temporal-mandibular joint osteoarthritis: clinical trial from dish to human. *J Biomed Sci.* 2023 Sep 11;30(1):77. doi: 10.1186/s12929-023-00962-y. PMID: 37691117; PMCID: PMC10494357.

Pentecost A, Kim MJ, Jeon S, Ko YJ, Kwon IC, Gogotsi Y, et al. Immunomodulatory nanodiamond aggregate-based platform for the treatment of rheumatoid arthritis. *Regen Biomater.* 2019 Jun;6(3):163-174. doi: 10.1093/rb/rbz012. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31198584; PMCID: PMC6547310.

Pérez LA, Hernández R, Alonso JM, Pérez-González R, Sáez-Martínez V. Hyaluronic Acid Hydrogels Crosslinked in Physiological Conditions: Synthesis and Biomedical Applications. *Biomedicines.* 2021 Aug 30;9(9):1113. doi: 10.3390/biomedicines9091113. PMID: 34572298; PMCID: PMC8466770.

PETIT, Tristan; PUSKAR, Ljiljana. FTIR spectroscopy of nanodiamonds: methods and interpretation. *Diamond And Related Materials*, [S.L.], v. 89, p. 52-66, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diamond.2018.08.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925963517307045>. Acesso em: 17 dez. 2025.

Qiu Y, Ma Y, Huang Y, Li S, Xu H, Su E. Current advances in the biosynthesis of hyaluronic acid with variable molecular weights. *Carbohydr Polym.* 2021 Oct 1;269:118320. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118320.

Rebenda D, Vrbka M, Čípek P, Toropitsyn E, Nečas D, Pravda M, et al. On the Dependence of Rheology of Hyaluronic Acid Solutions and Frictional Behavior of Articular Cartilage. *Materials (Basel).* 2020 Jun 11;13(11):2659. doi: 10.3390/ma13112659. PMID: 32545213; PMCID: PMC7321645.

Rog-Zielinska EA, Craig MA, Manning JR, Richardson RV, Gowans GJ, Dunbar DR. Glucocorticoids promote structural and functional maturation of foetal cardiomyocytes: a role for PGC-1 α . *Cell Death Differ.* 2014 Oct 31. doi: 10.1038/cdd.2014.181. [Epub ahead of print]

Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. International RDC/TMD Consortium Network, International association for Dental Research; Orofacial Pain Special Interest Group, International Association for the Study of Pain. 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†. *J Oral Facial Pain Headache.* 2014 Winter;28(1):6-27. doi: 10.11607/jop.1151. PMID: 24482784; PMCID: PMC4478082.

Schrand AM, Huang H, Carlson C, Schlager JJ, Omacr Sawa E, Hussain SM, et al.

Are diamond nanoparticles cytotoxic? *J Phys Chem B*. 2007 Jan 11;111(1):2-7. doi: 10.1021/jp066387v. PMID: 17201422.

Shafiee D, Salpynov Z, Gusmanov A, Khuanbai Y, Mukhatayev Z, Kunz J. Artrite reativa associada à infecção entérica: uma revisão sistemática e meta-análise. *Journal of Clinical Medicine* . 2024; 13(12):3433.

Sinolits A, Chernysheva M, Popov AG, Egorov A. Hyaluronic acid adsorption on nanodiamonds: Quantitative characteristics and mechanism. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*. 2021 May 5;616:126317.

Smith C Jr, Milewski E, Martin MA. The effect of colonizing mice with laboratory and wild type strains of *E. coli* containing tumor virus genomes. *Recomb DNA Tech Bull*. 1985 Jun;8(2):47-51.

Sturari S, Andreana I, Aprà P, Bincoletto V. Designing functionalized nanodiamonds with hyaluronic acid–phospholipid conjugates for enhanced cancer cell targeting and fluorescence imaging capabilities. *Nanoscale*. 2024;16(18):9389-9400.

Sumini M, Souza CR, Andrade GJS, Oliveira IRC, Scandorieiro S, Tischer CA, et al. Cellulose Hydrogel with Hyaluronic Acid and Silver Nanoparticles: Sustained-Release Formulation with Antibacterial Properties against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel)*. 2023 May 8;12(5):873. doi: 10.3390/antibiotics12050873. PMID: 37237777; PMCID: PMC10215745.

Sun W, Dong L, Kaneyama K, Takegami T, Segami N. Bacterial diversity in synovial fluids of patients with TMD determined by cloning and sequencing analysis of the 16S ribosomal RNA gene. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 May;105(5):566-71. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.08.015. Epub 2008 Feb 21. PMID: 18206402.

Thee S, Garcia-Prats AJ, Draper HR, McIlleron HM, Wiesner L, Castel S. The pharmacokinetics and safety of moxifloxacin in children with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 30. pii: ciu868. [Epub ahead of print]

Thomas V, Halloran BA, Ambalavanan N, Catledge SA, Vohra YK. In vitro studies on the effect of particle size on macrophage responses to nanodiamond wear debris. *Acta Biomater*. 2012 May;8(5):1939-47. doi: 10.1016/j.actbio.2012.01.033. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22342422; PMCID: PMC3314099.

Thorpe ARDS, Haddad Y, Hsu J. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing arthrocentesis with conservative management for painful temporomandibular joint disorder. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2023 Aug;52(8):889-896. doi: 10.1016/j.ijom.2022.12.005. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36732095.

Tsui HC, Lam CM, Leung YY, Li KY, Wong NSM, Li DTS. Lavage Volume of Arthrocentesis in the Management of Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Oct 28;12(11):2622. doi:

10.3390/diagnostics12112622. PMID: 36359466; PMCID: PMC9689331.

Tsukasaki, Masayuki; Takayanagi, Hiroshi. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Immunology, Nature Reviews*, 11 jun. 2019.

Ulmner M, Sugars R, Naimi-Akbar A, Alstergren P, Lund B. Cytokines in temporomandibular joint synovial fluid and tissue in relation to inflammation. *J Oral Rehabil*. 2022 Jun;49(6):599-607. doi: 10.1111/joor.13321. Epub 2022 Apr 9. PMID: 35342975; PMCID: PMC9325465.

Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, Denardin ACS, Garanhani RR, Bonotto D, et al. Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021;25(2):441-453. doi: 10.1007/s00784-020-03710-w.

Vasvani S, Kulkarni P, Rawtani D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *Int J Biol Macromol*. 2020 May 15;151:1012-1029. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715233.

Volkov DS, Krivoshein PK, Proskurnin MA. Detonation Nanodiamonds: A Comparison Study by Photoacoustic, Diffuse Reflectance, and Attenuated Total Reflection FTIR Spectroscopies. *Nanomaterials (Basel)*. 2020 Dec 13;10(12):2501. doi: 10.3390/nano10122501. PMID: 33322144; PMCID: PMC7764527.

Wang P, Hou Z, Wang Z, Luo X. Multifunctional Therapeutic Nanodiamond Hydrogels for Infected-Wound Healing and Cancer Therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024 Feb 28;16(8):9656-9668. doi: 10.1021/acsami.3c13464. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38377529.

Webner D, Huang Y, Hummer CD 3rd. Intraarticular Hyaluronic Acid Preparations for Knee Osteoarthritis: Are Some Better Than Others? *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):1619S-1636S.

World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017. WHO/EMP/IAU/2017.12. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>

World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>

Wu D, Fu L, Cao Y, Dong N, Li D. Genomic insights into antimicrobial potential and optimization of fermentation conditions of pig-derived *Bacillus subtilis* BS21. *Front Microbiol*. 2023 Sep 29;14:1239837. doi: 10.3389/fmicb.2023.1239837. PMID: 37840708; PMCID: PMC10570807.

Wu J, Huang Z, Chen Y, Chen Y, Pan Z, Gu Y. Temporomandibular disorders among medical students in China: prevalence, biological and psychological risk factors. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):549. doi: 10.1186/s12903-021-01916-2.

Xu X, Sui B, Liu X, Sun J. A bioinspired and high-strengthed hydrogel for regeneration of perforated temporomandibular joint disc: Construction and pleiotropic immunomodulatory effects. *Bioact Mater*. 2022 Jul 20;25:701-715. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.07.006. PMID: 37056268; PMCID: PMC10086766.

XU, Jingru; CHOW, Edward Kai-Hua. Biomedical applications of nanodiamonds: from drug-delivery to diagnostics. *Slas Technology*, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 214-222, ago. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.slast.2023.03.007>. Disponível em: [https://slas-technology.org/article/S2472-6303\(23\)00027-4/fulltext#seccesectitle0020](https://slas-technology.org/article/S2472-6303(23)00027-4/fulltext#seccesectitle0020).

Yang H, Wen Y, Zhang M, Liu Q, Zhang H, Zhang J, et al. MTORC1 coordinates the autophagy and apoptosis signaling in articular chondrocytes in osteoarthritic temporomandibular joint. *Autophagy*. 2020;16(2):271-288. doi: 10.1080/15548627.2019.1606647.

Yoo W, Lee W, Kim HN, Jeong J, Park HH, Ahn JH, et al. Nanodiamond as a Cytokine Sponge in Infectious Diseases. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Apr 4;10:862495. doi: 10.3389/fbioe.2022.862495. PMID: 35445003; PMCID: PMC9014093.

Yoshioka K, Kisukeda T, Zuinen R, Yasuda Y, Miyamoto K. Pharmacological effects of N-[2-[[2-[2-(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetyl]oxy]ethyl]hyaluronamide (diclofenac Etalhyaluronate, SI-613), a novel sodium hyaluronate derivative chemically linked with diclofenac. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 May 22;19(1):157.

Zhang F, Wang B, Liu S, Chen Y, Lin Y, Liu Z, et al. *Bacillus subtilis* revives conventional antibiotics against *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Microb Cell Fact*. 2021 May 17;20(1):102. doi: 10.1186/s12934-021-01592-5. PMID: 34001083; PMCID: PMC8130150.

Zhu Y, Li J, Li W, Zhang Y, Yang X, Chen N, et al. The biocompatibility of nanodiamonds and their application in drug delivery systems. *Theranostics*. 2012;2(3):302-12. doi: 10.7150/thno.3627. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22509196; PMCID: PMC3326739.