Revista Brasileira de Regeneração Musculoesquelética
Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Regeneração Tecidual

Ácido Hialurônico, BMA/BMAC e a Preocupação Biológica da Mistura em Seringa: Uma Reflexão Científica Sobre o Atual Modismo em Ortopedia Regenerativa

Autor: Renato Luiz Bevilacqua de Castro[1] Especialidade: Médico Ortopedista — Linha de Pesquisa em Medicina Regenerativa Tipo de Publicação: Revisão Narrativa

[1] Centro de Estudos em Regeneração Tecidual (CERT), Campinas, SP, Brasil

Autor Correspondente: Renato Luiz Bevilacqua de Castro, MD, MSc
E-mail: cert.contato@gmail.com

Resumo

A prática da ortopedia regenerativa tem testemunhado uma crescente popularização da mistura de ácido hialurônico (AH) com aspirado de medula óssea concentrado (BMA/BMAC) na mesma seringa, frequentemente submetida a múltiplas transferências ("mixing"). Embora essa abordagem possua um apelo clínico intuitivo, visando potencializar os efeitos terapêuticos, ela levanta preocupações mecanísticas e biológicas substanciais que ainda são pouco discutidas na literatura ortopédica. A presente revisão narrativa explora as evidências científicas atualizadas sobre os danos moleculares associados à degradação do ácido hialurônico de alto peso molecular (HMW-HA) em fragmentos de baixo peso molecular (LMW-HA) por estresse mecânico e ação enzimática. Discute-se a transformação de uma molécula originalmente pró-homeostática em um padrão molecular associado a dano (DAMP), com propriedades pró-inflamatórias, e seus efeitos nocivos sobre a reologia do fluido sinovial, a via da hialuronano sintase 2 (HAS2) e a biologia dos sinovócitos tipo B. Enfatiza-se o risco de que a analgesia inicial promovida pelo BMAC possa mascarar a degradação biológica e a amplificação da sinovite a longo prazo, configurando uma armadilha clínica de consequências potencialmente graves.

Palavras-chave: Ácido hialurônico; BMA/BMAC; Sinovite; Sinovócitos tipo B; HAS2; LMW-HA; Medicina regenerativa; Ortobiologia; Viscosuplementação; Degradação molecular

Introdução

A utilização combinada de ácido hialurônico (AH) com aspirado de medula óssea concentrado (BMA/BMAC) tornou-se frequente em práticas de ortobiologia e medicina regenerativa, especialmente em aplicações intra-articulares no joelho. Em redes sociais e plataformas digitais voltadas à medicina esportiva, tornou-se comum observar a mistura direta de viscosuplementos com BMA/BMAC na mesma seringa, frequentemente realizada por múltiplas transferências entre seringas ("mixing"), antes da infiltração. Apesar do apelo biológico aparentemente intuitivo dessa associação , que busca somar as propriedades viscoelásticas e anti-inflamatórias do AH ao potencial regenerativo das células e citocinas do BMA/BMAC —, existe uma preocupação mecanística relevante e ainda pouco discutida na literatura ortopédica nacional e internacional: a possibilidade de degradação mecânica e biológica do ácido hialurônico de alto peso molecular (HMW-HA), transformando-o em fragmentos de baixo peso molecular (LMW-HA), biologicamente pró-inflamatórios.

Essa preocupação ganha ainda mais relevância à luz de evidências recentes envolvendo a inibição da HAS2 (hyaluronic acid synthase 2), a ação de neutrófilos, hialuronidases, espécies reativas de oxigênio (ROS), monócitos e a amplificação da inflamação tecidual na sinovite. A compreensão profunda desses mecanismos moleculares é fundamental para o ortopedista que atua na vanguarda da medicina regenerativa, evitando iatrogenias ocultas sob a máscara da melhora sintomática precoce. O objetivo desta revisão narrativa é consolidar as evidências científicas disponíveis sobre os riscos biológicos da mistura mecânica de AH com

BMA/BMAC, com ênfase nos danos moleculares, nas alterações reológicas, nos efeitos sobre a via HAS2 e nos impactos deletérios sobre os sinovócitos tipo B em articulações com sinovite ativa.

Estrutura e Biologia do Ácido Hialurônico na Articulação Sinovial

O ácido hialurônico (AH) é um glicosaminoglicano não sulfatado, composto por unidades dissacarídicas repetitivas de ácido D-glicurônico e N-acetil-D-glicosamina, ligadas por ligações b-1,3 e b-1,4 glicosídicas. Na articulação sinovial saudável, o AH é produzido predominantemente pelos sinovócitos tipo B (fibroblast-like synoviocytes — FLS) e, em menor grau, pelos sinovócitos tipo A (macrófago-like), com pesos moleculares que variam entre 1.000 e 10.000 kDa. O AH de alto peso molecular (HMW-HA) é o principal componente macromolecular do líquido sinovial, sendo responsável por suas propriedades viscoelásticas únicas. Sua concentração no líquido sinovial normal é de aproximadamente 2 a 4 mg/mL, enquanto em articulações com osteoartrite (OA) essa concentração cai para 1 a 2 mg/mL, com redução concomitante do peso molecular. As funções biológicas do HMW-HA na articulação sinovial são múltiplas e interdependentes: lubrificação de fronteira e fluida, proteção da superfície condral, organização da matriz extracelular, modulação da resposta inflamatória, controle da permeabilidade sinovial e regulação da proliferação e diferenciação celular.

O Eixo HAS2 – HMW-HA – Controle Inflamatório

A HAS2 (Hyaluronan Synthase 2) é a principal isoforma enzimática responsável pela síntese de ácido hialurônico de alto peso molecular na articulação sinovial. Das três isoformas conhecidas (HAS1, HAS2 e HAS3), a HAS2 é a que produz cadeias de maior comprimento e é a mais responsiva a estímulos inflamatórios e mecânicos. Estudos experimentais recentes demonstraram que a deficiência ou inibição da HAS2 promove consequências deletérias severas no microambiente articular. Palennárová et al. (2025), em extensa revisão sobre as HAS e seu papel no controle inflamatório, demonstraram que a redução da atividade da HAS2 resulta em aumento expressivo da infiltração neutrofílica, elevação dos níveis de G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor), redução do TGF-b (Transforming Growth Factor Beta) e consequente amplificação da inflamação e destruição tecidual. Os autores sugerem que a perda do eixo HAS2/HMW-HA remove um importante "freio biológico" contra a inflamação neutrofílica e o dano estrutural. Yoshida et al. (2004) já haviam demonstrado que a expressão das três isoformas de HAS e das hialuronidases está profundamente alterada na sinóvia de joelhos com osteoartrite e artrite reumatoide, com predomínio de padrão catabólico. Esse conceito possui importância clínica fundamental: qualquer prática que resulte na inibição secundária da HAS2 , seja por acúmulo de LMW-HA, seja pelo ambiente inflamatório gerado , compromete a capacidade regenerativa endógena da articulação.

HMW-HA versus LMW-HA: Duas Moléculas Biologicamente Distintas

A literatura moderna demonstra de forma inequívoca que o comportamento biológico do ácido hialurônico depende criticamente do seu peso molecular. Não se trata apenas de uma diferença quantitativa, mas de uma profunda alteração qualitativa na sinalização celular.

HMW-HA: O Guardião da Homeostase Articular O ácido hialurônico de alto peso molecular (> 1.000 kDa) apresenta um perfil predominantemente anti-inflamatório, imunomodulador, lubrificante e protetor da matriz extracelular. Ele interage preferencialmente com o receptor CD44 na superfície dos sinovócitos e condrócitos, promovendo vias de sinalização pró-homeostáticas que mantêm a integridade articular. Chistyakov et al. (2019) demonstraram que o HMW-HA exerce efeitos anti-inflamatórios através da modulação da ativação macrofágica, suprimindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e promovendo o fenótipo M2 (anti-inflamatório).

LMW-HA: O Sinal de Dano Molecular (DAMP) Em contraste, os fragmentos de baixo peso molecular (< 500 kDa, e especialmente oligômeros menores que 20 kDa) comportam-se como DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns), sinalizando dano tecidual ao sistema imune inato. Essa transformação de uma molécula protetora em um sinal de alarme imunológico representa um dos mecanismos mais relevantes na patogênese da sinovite crônica. Os fragmentos de LMW-HA ativam receptores Toll-like (TLR2 e TLR4) na superfície de

macrófagos, neutrófilos e sinovócitos, desencadeando a via do NF-kB e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Petrey & de la Motte (2014) descrevem que essa degradação torna os fragmentos menores ativamente pró-inflamatórios e pró-catabólicos, contribuindo para a perpetuação da sinovite. Monslow et al. (2015) reforçam que esses fragmentos participam ativamente do recrutamento inflamatório e do remodelamento patológico da matriz extracelular, exacerbando a sinovite e o dano condral.

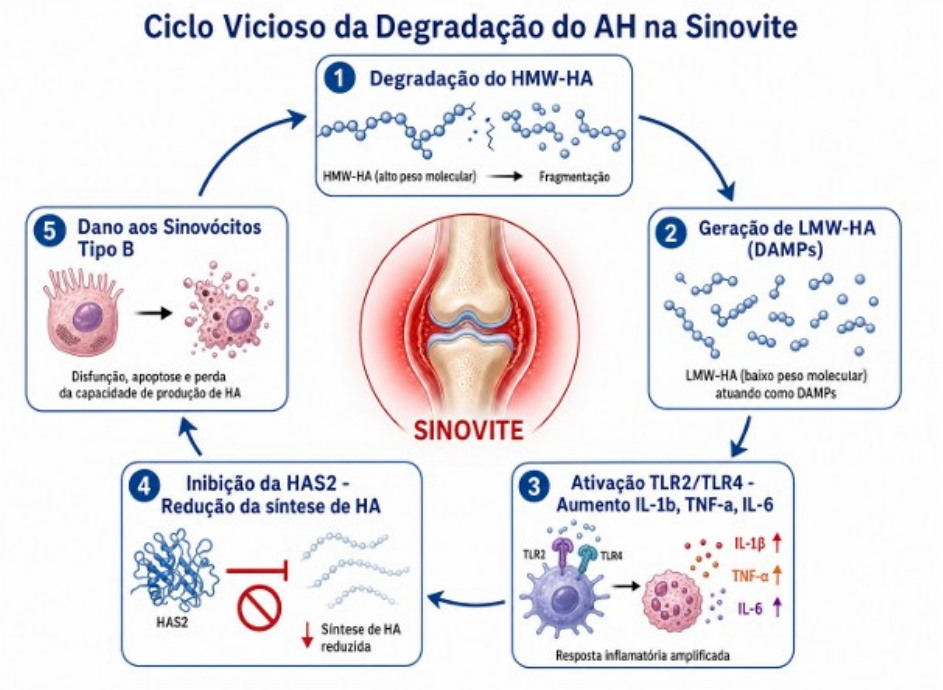


Figura 1. *Ciclo vicioso da degradação do ácido hialurônico na sinovite. A degradação do HMW-HA gera fragmentos de LMW-HA que atuam como DAMPs, ativando TLR2/TLR4 e amplificando a produção de IL-1β, TNF-α e IL-6. Esse ambiente inflamatório inibe a HAS2, reduzindo a síntese endógena de HMW-HA e danificando os sinovócitos tipo B, perpetuando o ciclo.*

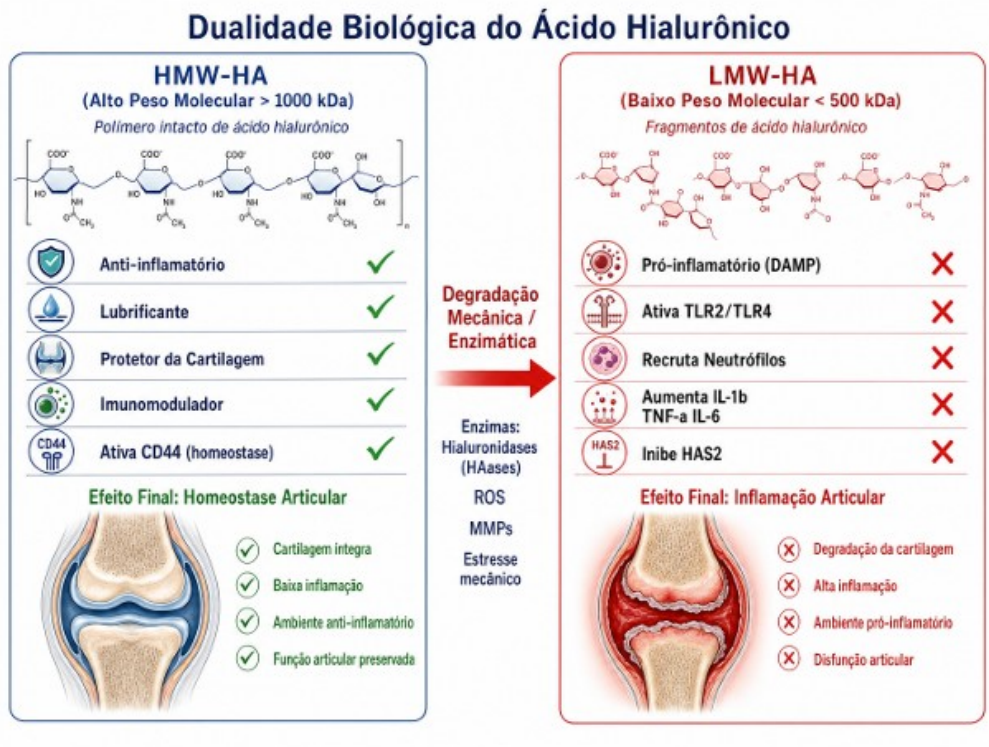


Figura 2. *Dualidade biológica do ácido hialurônico. O HMW-HA (> 1.000 kDa) exerce efeitos anti-inflamatórios e homeostáticos, enquanto o LMW-HA (< 500 kDa), gerado por degradação mecânica ou enzimática, atua como DAMP pró-inflamatório, ativando TLR2/TLR4 e amplificando a cascata inflamatória.*

Tabela 1. *Comparação entre as propriedades biológicas do HMW-HA e LMW-HA na articulação sinovial.*

Característica	HMW-HA (> 1.000 kDa)	LMW-HA (< 500 kDa)
Função principal	Homeostase, lubrificação, proteção	Sinalização de dano (DAMP)
Perfil imunológico	Anti-inflamatório, imunomodulador	Pró-inflamatório, ativação imune
Receptores alvo	CD44 (sinalização homeostática)	TLR2, TLR4, CD44 (inflamatório)
Efeito nos macrófagos	Polarização M2 (anti-inflamatório)	Polarização M1 (pró-inflamatório)
Citocinas induzidas	TGF-β, IL-10 (anti-inflamatórias)	IL-1β, TNF-α, IL-6 (pró-inflamatórias)
Efeito na sinovite	Redução e controle	Exacerbação e cronicidade
Impacto reológico	Alta viscoelasticidade (G* elevado)	Perda de viscoelasticidade
Efeito na HAS2	Indução positiva	Inibição (feedback negativo)
Efeito nos sinovócitos B	Homeostase e sobrevivência	Ativação inflamatória e dano

Força Mecânica e Degradação do Ácido Hialurônico

Um ponto frequentemente negligenciado na prática clínica é que o AH pode sofrer degradação não apenas por enzimas (hialuronidases), mas também por forças mecânicas extremas, como aquelas geradas durante o processo de "mixing" em seringas. Na revisão de Naor (2016), os autores descrevem que forças mecânicas, estresse oxidativo, espécies reativas de oxigênio (ROS) e hialuronidases podem degradar o HMW-HA em fragmentos menores biologicamente ativos. Stecco et al. (2023) demonstraram de forma experimental que o estresse mecânico pode despolimerizar o ácido hialurônico, gerando fragmentos inflamatórios de baixo peso molecular. Os autores descrevem explicitamente: "mechanical stress can depolymerize HA into low molecular weight fragments" Esse racional possui imensa relevância prática quando observamos o atual hábito de misturar AH e BMA/BMAC em seringas, realizar múltiplas passagens ("mixing") através de conectores

estreitos (como torneirinhas de três vias ou conectores Luer-Lock) e submeter o material a turbulência e alto cisalhamento. Cada passagem entre seringas representa um evento de estresse mecânico que pode fragmentar progressivamente as cadeias de HMW-HA. Os mecanismos físicos envolvidos incluem a elongação molecular excessiva, a ruptura irreversível de ligações glicosídicas, a redução drástica do peso molecular médio e a perda significativa das propriedades reológicas do produto final.



Figura 4. *Mecanismo de degradação mecânica do ácido hialurônico durante o processo de "mixing" em seringa. O viscosuplemento original, contendo HMW-HA intacto, é submetido a alto cisalhamento, turbulência e forças mecânicas durante as múltiplas transferências entre seringas. O produto resultante contém fragmentos de LMW-HA com propriedades reológicas significativamente reduzidas (aproximadamente 30% de queda no módulo viscoelástico G*). A adição do BMAC, rico em neutrófilos, monócitos, ROS e hialuronidases, potencializa ainda mais essa degradação.*

Alteração Reológica do AH Durante o "Mixing"

As propriedades reológicas do ácido hialurônico — especialmente sua viscoelasticidade — são fundamentais para sua eficácia clínica como viscosuplemento. A viscoelasticidade do AH é determinada pelo comprimento das cadeias poliméricas, pela sua concentração e pela integridade das interações intermoleculares. Darsy et al. (2023), em um estudo reológico sistemático e comparativo, demonstraram que processos de mistura mecânica reduzem significativamente as propriedades viscoelásticas do AH. Os autores avaliaram múltiplos produtos comerciais de viscosuplementação e observaram a redução do módulo viscoelástico complexo (G*), a perda de resistência mecânica, uma maior susceptibilidade à degradação oxidativa subsequente e uma redução importante da integridade funcional de diversos viscosuplementos testados. Em determinados produtos, a queda das propriedades mecânicas atingiu aproximadamente 30% após o procedimento de "mixing", representando uma perda substancial da capacidade lubrificante e protetora do produto. Essa variação foi heterogênea entre os diferentes produtos, sugerindo que a formulação química (AH reticulado versus não reticulado, concentração, presença de excipientes) influencia a resistência à degradação mecânica. Portanto, um viscosuplemento submetido a intenso cisalhamento mecânico antes mesmo da infiltração intra-articular pode não representar biologicamente o mesmo produto originalmente formulado, testado e aprovado. Essa transformação pré-infiltração configura uma alteração não declarada do produto terapêutico.

Tabela 2. Mecanismos de degradação do HMW-HA e suas consequências biológicas e reológicas.

Mecanismo	Agente Causador	Consequência Molecular	Consequência Biológica
Estresse mecânico	Cisalhamento, turbulência, mixing	Ruptura de ligações glicosídicas	Geração de LMW-HA (DAMP)
Degradação enzimática	Hialuronidases (HYAL1, HYAL2)	Hidrólise das ligações β-1,4	Fragmentação progressiva
Estresse oxidativo	ROS ($O_2^{\bullet-}$, H_2O_2, $OH^{\bullet}$)	Oxidação e quebra de cadeias	Perda de viscoelasticidade
Ação de neutrófilos	Elastase, mieloperoxidase	Degradação proteolítica	Dano condral e sinovial
Ação de monócitos	Hialuronidase (CD14+)	Clivagem enzimática	Amplificação inflamatória
Metaloproteinases	MMP-1, MMP-3, MMP-13	Degradação da MEC	Destruição articular

Efeitos Nocivos aos Sinovócitos Tipo B na Sinovite

A introdução de LMW-HA — gerado pela degradação mecânica durante a mistura na seringa ou pela ação enzimática do BMAC — no ambiente articular exacerba drasticamente esse quadro já comprometido. Os fragmentos de baixo peso molecular interagem com os receptores TLR2 e TLR4 nos sinovócitos tipo B, ativando a via de sinalização intracelular NF-kB, que amplifica a produção de citocinas inflamatórias e metaloproteinases. Ohata et al. (2005) demonstraram que os FLS, em resposta a citocinas pró-inflamatórias, passam a expressar o BAFF (B cell-activating factor of the TNF family), criando um microambiente sinovial que perpetua e amplifica a resposta inflamatória local. Yoshida et al. (2004) demonstraram que, em articulações com sinovite ativa, a expressão da HAS2 está significativamente reduzida, enquanto a expressão das hialuronidases (HYAL1 e HYAL2) está aumentada, criando um desequilíbrio catabólico que impede a restauração do HMW-HA endógeno. Isso cria um ciclo vicioso destrutivo de difícil reversão: a inflamação degrada o AH existente, os fragmentos gerados aumentam a inflamação e inibem a HAS2, os sinovócitos doentes são incapazes de repor o HMW-HA necessário para restaurar a homeostase, e a articulação progride para um estado de degeneração acelerada.

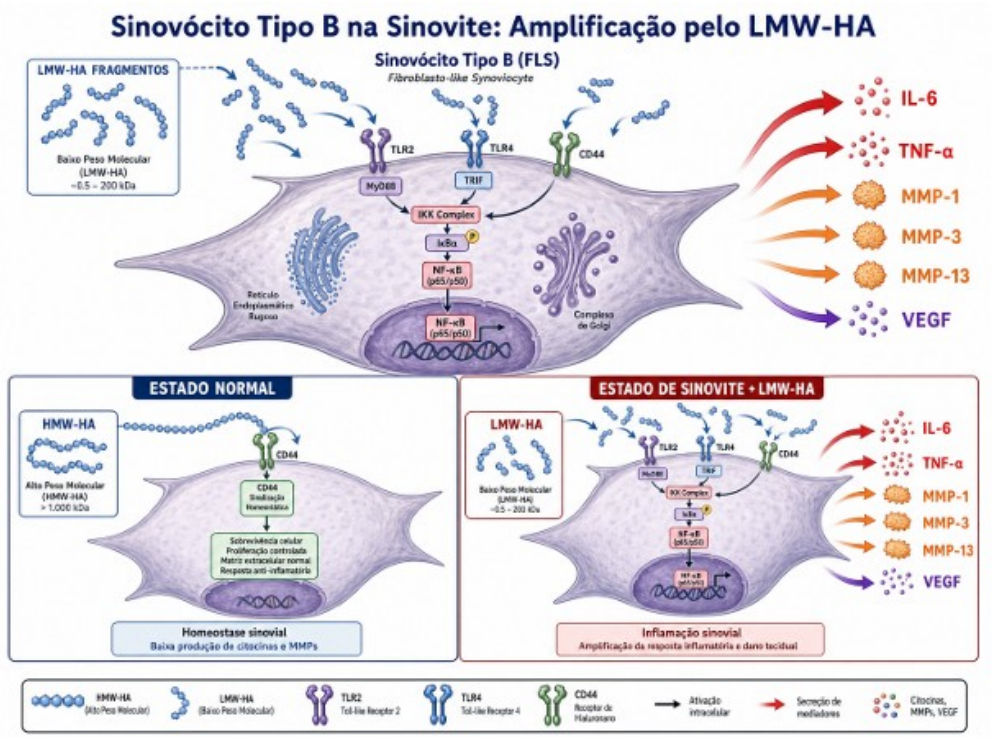


Figura 3. *Efeitos do LMW-HA sobre os sinovócitos tipo B (FLS) na sinovite. Os fragmentos de baixo peso molecular ativam TLR2/TLR4 e CD44 na superfície celular, desencadeando a via NF-κB e amplificando a secreção de IL-6, TNF-α, MMP-1, MMP-3, MMP-13 e VEGF. Comparação entre o estado normal (homeostase via HMW-HA/CD44) e o estado de sinovite com LMW-HA (amplificação inflamatória e dano tecidual).*

Parâmetro	Estado Normal (HMW-HA)	Sinovite + LMW-HA
Expressão de HAS2	Elevada (síntese de HMW-HA)	Reduzida (inibição por LMW-HA)
Expressão de HYAL	Baixa	Aumentada (catabolismo)
Secreção de IL-6	Basal	Amplificada (via NF-κB)
Secreção de TNF-α	Basal	Amplificada
Secreção de MMP-1/3/13	Basal	Amplificada (degradação condral)
Ativação de NF-κB	Mínima	Intensa e sustentada
Fenótipo celular	Homeostático, secretor de HMW-HA	Inflamatório, catabólico
Viabilidade celular	Preservada	Comprometida (apoptose aumentada)

BMA/BMAC: Potencial Anti-inflamatório versus Potencial Degradativo

O aspirado de medula óssea concentrado (BMA/BMAC) é amplamente utilizado em ortopedia regenerativa por conter componentes potencialmente benéficos, como a proteína antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1Ra), fatores de crescimento (TGF-b, PDGF, IGF-1, FGF), citocinas moduladoras e progenitores celulares mesenquimais. Ziegler et al. (2019) demonstraram concentrações elevadas de IL-1Ra em BMAC, sugerindo um importante potencial anti-inflamatório. Contudo, a composição do BMAC é complexa, heterogênea e dependente do protocolo de centrifugação utilizado. O concentrado também contém altas concentrações de leucócitos, neutrófilos, monócitos, enzimas proteolíticas, ROS, elastase, mieloperoxidase e metaloproteinases. Long et al. (2025) demonstraram um aumento significativo de leucócitos, neutrófilos e monócitos no BMAC em comparação ao aspirado original, evidenciando que o processo de concentração enriquece também os componentes potencialmente deletérios.

Monócitos e Hialuronidase Um achado particularmente relevante, descrito por Girard et al. (2002), é que os monócitos humanos sintetizam hialuronidase. Os autores demonstraram atividade de hialuronidase associada especificamente à população CD14+ de monócitos, sugerindo que essa atividade enzimática é uma característica intrínseca dessas células. Isso implica que a adição de um BMAC rico em monócitos ao AH cria um ambiente enzimático altamente favorável à degradação acelerada do HMW-HA, mesmo na ausência de estresse mecânico severo.

Neutrófilos e Dano Articular Os neutrófilos presentes no BMAC possuem um reconhecido potencial destrutivo intra-articular, especialmente em articulações com sinovite prévia. Wright et al. (2010) descrevem que os neutrófilos liberam elastase, produzem ROS, liberam proteases e participam ativamente da destruição da cartilagem e da matriz extracelular. Jasin & Taurog (1991) demonstraram que a elastase derivada de neutrófilos promove a degradação direta da superfície cartilaginosa, com consequências estruturais irreversíveis. Além disso, os ROS liberados por neutrófilos aceleram exponencialmente a degradação do ácido hialurônico. Toropitsyn et al. (2022) demonstraram que a combinação de ROS e hialuronidases degrada rapidamente o HA, e que a perda do peso molecular compromete a viscoelasticidade de forma dose-dependente. O ambiente inflamatório, portanto, acelera a falha funcional dos viscosuplementos de forma progressiva e cumulativa.

__Tabela 4.__ Componentes do BMAC e seus potenciais efeitos sobre o ácido hialurônico.

Componente do BMAC	Efeito Potencial Benéfico	Efeito Deletério sobre o AH
IL-1Ra	Antagonismo da IL-1β, redução da sinovite	Nenhum efeito direto sobre o AH
TGF-β	Estímulo à síntese de matriz	Pode induzir fibrose sinovial
Neutrófilos	Defesa antimicrobiana	Liberam elastase, ROS e proteases que degradam o AH
Monócitos (CD14+)	Modulação imune	Sintetizam hialuronidase, degradando o HMW-HA
ROS	Sinalização redox (baixas conc.)	Oxidam e fragmentam as cadeias de AH
Elastase	Defesa antimicrobiana	Degrada a superfície condral e o AH
Mieloperoxidase	Defesa antimicrobiana	Gera radicais oxidantes que fragmentam o AH
MMP-1/3/13	Remodelamento tecidual controlado	Degradam a MEC e potencialmente o AH
Progenitores mesenquimais	Potencial regenerativo	Nenhum efeito deletério direto sobre o AH

A Armadilha Clínica: Analgesia Mascarando a Degradação Biológica

Talvez o aspecto mais crítico e clinicamente perigoso dessa discussão seja o potencial mascaramento clínico do dano biológico subjacente. Essa "armadilha clínica" pode induzir o médico e o paciente a uma falsa percepção de sucesso terapêutico, enquanto processos destrutivos silenciosos progridem no microambiente articular. O BMA/BMAC, devido à sua alta concentração de IL-1Ra e citocinas anti-inflamatórias, pode gerar uma melhora sintomática e analgésica rápida e significativa no paciente nas primeiras semanas após a infiltração. Contudo, simultaneamente, o processo de mistura mecânica prévia e o ambiente celular hostil introduzido na articulação podem estar degradando silenciosamente o HMW-HA, reduzindo suas propriedades reológicas, gerando LMW-HA pró-inflamatório, inibindo a HAS2 endógena e danificando os sinovócitos tipo B a longo prazo. Existe a forte possibilidade teórica e mecanística de que o efeito anti-inflamatório agudo do BMAC reduza a dor e a sinovite no curto prazo, enquanto a degradação iatrogênica do HMW-HA contribua silenciosamente para a piora biomecânica, o dano progressivo aos sinovócitos e a degeneração acelerada da articulação no médio e longo prazo.

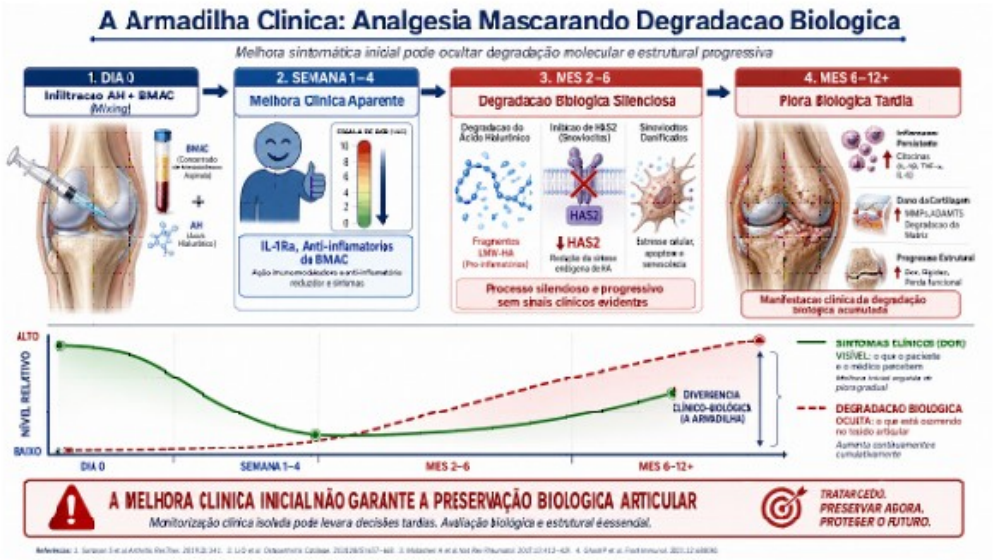


Figura 5. *A armadilha clínica da analgesia mascarando a degradação biológica. A linha verde (sintomas clínicos/dor) mostra melhora inicial seguida de piora gradual. A linha vermelha tracejada (degradação biológica) mostra progressão contínua e silenciosa. A divergência entre as duas curvas representa a "armadilha clínica": o paciente e o médico percebem melhora, enquanto o dano articular progride de forma oculta.*

O Problema das Associações Não Validadas: PRP e Ácido Hialurônico

A mesma preocupação biológica e reológica que se aplica à mistura do AH com BMA/BMAC estende-se de forma igualmente crítica à associação de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) com viscossuplementos. A prática de misturar PRP com AH na mesma seringa antes da injeção tornou-se comum na ortopedia regenerativa, frequentemente sem qualquer consulta prévia aos fabricantes sobre a compatibilidade dos produtos (Chen et al., 2026). Estudos reológicos sistemáticos demonstraram que a adição de PRP ao AH leva a uma diminuição substancial dos módulos de viscoelasticidade (G*). D'Este et al. (2016) evidenciaram que viscossuplementos com concentração de AH inferior a 1% perdem quase que totalmente suas propriedades viscoelásticas quando misturados ao PRP, devido a um efeito de diluição pura e à interferência nas interações intermoleculares das cadeias poliméricas. A gravidade desta prática reside no fato de que os viscossuplementos comerciais foram extensivamente testados, aprovados e certificados por agências regulatórias (como ANVISA, FDA e EMA) em suas formulações originais, fechadas e estéreis. Ao realizar a mistura na seringa com PRP ou outros biológicos sem validação do fabricante, o ortopedista está criando uma "nova formulação" não testada. Isso pode resultar não apenas na ineficácia biomecânica do AH, mas também em interações biológicas imprevistas entre as citocinas plaquetárias e o polímero de AH, podendo gerar respostas inflamatórias agudas ou acelerar a degradação do produto. Para contornar esse problema, a literatura médica mais atual (Magruder & Rodeo, 2021; Chen et al., 2026) recomenda o uso de sistemas pré-fabricados e validados industrialmente para a combinação de PRP e AH (como os tubos que já contêm AH não-reticulado e gel separador), ou a aplicação sequencial em tempos diferentes, garantindo que as propriedades reológicas e biológicas de ambos os tratamentos sejam preservadas e que o paciente receba uma terapia com perfil de segurança estabelecido.

Implicações Clínicas e Recomendações para a Prática

Diante das evidências apresentadas, o ortopedista que atua em medicina regenerativa deve considerar as seguintes implicações práticas. A mistura de AH com BMA/BMAC na mesma seringa não deve ser considerada uma prática automaticamente segura ou sinérgica. A ausência de estudos clínicos controlados avaliando especificamente os efeitos biológicos tardios dessa combinação representa uma lacuna científica importante que precisa ser preenchida. O processo de "mixing" mecânico , especialmente com múltiplas transferências entre seringas através de conectores estreitos , deve ser evitado ou minimizado ao máximo, dado o risco documentado de degradação mecânica do HMW-HA. Quando a combinação for considerada clinicamente justificada, deve-se utilizar o menor número possível de transferências e conectores de maior calibre. A avaliação da resposta clínica deve incluir não apenas a melhora sintomática, mas também a

monitorização de marcadores inflamatórios sinoviais (quando disponíveis) e a avaliação estrutural por imagem (ultrassonografia ou ressonância magnética) para detectar progressão da sinovite ou dano condral que possa estar sendo mascarado pela analgesia. Estudos futuros devem avaliar de forma sistemática a estabilidade molecular do AH após diferentes protocolos de mistura, a interação biológica entre viscosuplementos e concentrados celulares in vitro e in vivo, e os efeitos histológicos e moleculares tardios dessa associação em modelos animais e em estudos clínicos controlados.

Conclusão

A associação entre ácido hialurônico e BMA/BMAC na mesma seringa não deve ser presumida automaticamente como uma intervenção sinérgica e biologicamente segura. A prática clínica baseada em "modismos" e em apelos intuitivos deve ceder espaço à reflexão mecanística rigorosa e à exigência de evidências científicas robustas. Existem fundamentos científicos sólidos para a preocupação de que o "mixing" mecânico, o alto cisalhamento em seringas e conectores, aliados à presença de monócitos, neutrófilos, hialuronidases, ROS e proteases do concentrado celular, possam degradar o HMW-HA em fragmentos de LMW-HA biologicamente pró-inflamatórios. Essa degradação não apenas anula o efeito terapêutico visado pelo viscosuplemento, mas transforma a molécula em um DAMP, exacerbando a sinovite, prejudicando a reologia do fluido sinovial, inibindo a via HAS2 e induzindo efeitos nocivos diretos aos sinovócitos tipo B, que já se encontram em sofrimento nas articulações com sinovite ativa. A inibição secundária da via HAS2 perpetua o ciclo de degeneração articular, comprometendo a capacidade regenerativa endógena da articulação de forma potencialmente irreversível. A melhora clínica inicial promovida pelos mediadores anti-inflamatórios do BMAC pode mascarar as alterações deletérias do microambiente sinovial, configurando uma armadilha clínica de consequências potencialmente graves no médio e longo prazo. Diante da crescente popularização dessas misturas em práticas clínicas e redes sociais, torna-se imperativo que os ortopedistas que atuam em medicina regenerativa adotem maior rigor científico, reavaliando criticamente a estabilidade molecular do AH após a manipulação, a interação biológica entre viscosuplementos e concentrados celulares, e os efeitos deletérios tardios dessa prática sobre o paciente. A medicina regenerativa deve ser praticada com base em evidências, não em modismos.

Referências

1. CHISTYAKOV, D. V. et al. High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Differentially Influences Oxylipins Synthesis in

Course of Neuroinflammation. International Journal of Molecular Sciences, v. 20, n. 16, p. 3894, 2019.

2. CHEN, L. et al. Efficacy and safety of a combination of platelet-rich plasma with non-crosslinked hyaluronic acid versus a

crosslinked hyaluronic acid, in single-injection for knee osteoarthritis. Randomized, controlled, multicenter, non-inferiority

trial. BMC Musculoskeletal Disorders, v. 27, p. 1-12, 2026.

3. CHIN, J. E.; WINTERROWD, G. E.; KRZESICKI, R. F.; SANDERS, M. E. Role of cytokines in inflammatory synovitis: The

coordinate regulation of intercellular adhesion molecule 1 and HLA class I and class II antigens in rheumatoid synovial

fibroblasts. Arthritis & Rheumatism, v. 33, n. 12, p. 1776-1786, 1990.

4. DARSY, G.; PATARIN, J.; CONROZIER, T. Large Variations in Resistance to Degradation between Hyaluronic Acid

Viscosupplements: A Comparative Rheological Study. Cartilage, v. 16, n. 2, p. 224-231, 2023.

5. D'ESTE, M. et al. Platelet Rich Plasma and Hyaluronic Acid Blend for the Treatment of Osteoarthritis: Rheological and

Biological Evaluation. PLoS ONE, v. 11, n. 6, p. e0157048, 2016.

6. GIRARD, N. et al. Human monocytes synthesize hyaluronidase. British Journal of Haematology, v. 119, n. 1, p. 199-203,

2002.

7. HU, L. et al. Anti-inflammatory effects of differential molecular weight hyaluronic acids on UVB-induced

calprotectin-mediated keratinocyte inflammation. Journal of Dermatology Science, v. 107, n. 1, p. 24-31, 2022.

8. JASIN, H. E.; TAUROG, J. O. Mechanisms of disruption of the articular cartilage surface in inflammation. Journal of Clinical

Investigation, v. 87, n. 5, p. 1531-1536, 1991.

9. LONG, S. et al. Equine bone marrow aspirate and bone marrow aspirate concentrate are enriched with interleukin-1

receptor antagonist protein. American Journal of Veterinary Research, v. 86, n. 2, p. 1-9, 2025.

10. MAGRUDER, M.; RODEO, S. A. Is antiplatelet therapy contraindicated after platelet-rich plasma treatment? A narrative

review. Orthopaedic Journal of Sports Medicine, v. 9, n. 3, 2021.

11. MONSLOW, J.; GOVINDARAJU, P. K.; PURÉ, E. Hyaluronan – A Functional and Structural Sweet Spot in the Tissue

Microenvironment. Frontiers in Immunology, v. 6, p. 231, 2015.

12. NAOR, D. Editorial: Interaction Between Hyaluronic Acid and Its Receptors (CD44, RHAMM) Regulates the Activity of

Inflammation and Cancer. Frontiers in Immunology, v. 7, p. 39, 2016.

13. OHATA, J. et al. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF

family in response to proinflammatory cytokines. The Journal of Immunology, v. 174, n. 2, p. 864-870, 2005.

14. PALENČÁROVÁ, K. et al. Hyaluronic Acid and Its Synthases—Current Knowledge. International Journal of Molecular

Sciences, v. 26, n. 15, p. 7028, 2025.

15. PETREY, A. C.; DE LA MOTTE, C. A. Hyaluronan, a Crucial Regulator of Inflammation. Frontiers in Immunology, v. 5, p.

101, 2014.

16. STECCO, A. et al. The Effect of Mechanical Stress on Hyaluronan Fragments' Inflammatory Cascade: Clinical

Implications. Life, v. 13, n. 12, p. 2277, 2023.

17. TOROPITSYN, E. et al. A composite device for viscosupplementation treatment resistant to degradation by reactive

oxygen species and hyaluronidase. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, v. 110, n. 5,

p. 1293-1302, 2022.

18. WRIGHT, H. L. et al. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. Rheumatology, v. 49, n. 9, p.

1618-1631, 2010.

19. YOSHIDA, M. et al. Expression analysis of three isoforms of hyaluronan synthase and hyaluronidase in the synovium of

knees in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Arthritis Research & Therapy, v. 6, n. 6, p. R514-R520, 2004.

20. ZIEGLER, C. G. et al. Characterization of Growth Factors, Cytokines, and Chemokines in Bone Marrow Concentrate and

Platelet-Rich Plasma: A Prospective Analysis. The American Journal of Sports Medicine, v. 47, n. 9, p. 2174-2187, 2019.