



Artigo de revisão

## Polidesoxirribonucleotídeo: um promissor agente antienvhecimento da pele

Aawrish Khan, Guobao Wang, Feng Zhou, Lunli Gong, Jun Zhang, Lili Qi, Haiyan Cui\*



Departamento de Cirurgia Plástica e Cosmética, Hospital Tongji da Universidade de Tongji, Xangai, 200065, China

## INFORMAÇÕES DO ARTIGO

Palavras-chave:

Polidesoxirribonucleotídeo

Antienvhecimento

Cuidados com a pele

organismos marinhos

ADN

## ABSTRATO

O polidesoxirribonucleotídeo (PDRN) consiste em fragmentos de DNA com pesos moleculares variando de 50 a 1.500 kDa, que são extraídos principalmente de espermatozoides de truta salmão ou salmão amigo. Muitos estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram as propriedades do PDRN. Estes incluem propriedades anti-inflamatórias, anti-apoptóticas, anti-osteoporóticas, anti-melanogénicas, anti-alodínicas, anti-osteonecróticas, regeneradoras ósseas, preventivas de danos nos tecidos, anti-ulcerativas e cicatrizantes, que são mediadas pela ativação da adenosina A<sub>2A</sub> receptor e vias de salvamento. Além disso, o PDRN promove angiogênese, atividade celular, síntese de colágeno, regeneração de tecidos moles e preparação e revitalização da pele e pode ser usado para tratar hiperpigmentação. Portanto, esta revisão avaliou o potencial uso do PDRN como agente antienvhecimento para a pele.

## 1. Introdução

O envelhecimento da pele é um processo inevitável impulsionado por dois fatores sobrepostos, intrínsecos e extrínsecos, que diminuem a integridade estrutural e a função fisiológica da pele.<sup>1,2</sup> O tegumento humano serve de barreira; separa o corpo do mundo exterior e, portanto, está sujeito a mais insultos do que a maioria dos órgãos. Linhas finas, rugas, flacidez e pele desidratada são os primeiros sinais visíveis de envelhecimento. A luta contra o envelhecimento é um dos principais desafios deste século. Tradicionalmente, o rejuvenescimento facial envolve a ressecção cirúrgica da flacidez da pele. Nos últimos anos, houve uma grande mudança de paradigma em direção ao uso de terapias minimamente invasivas.<sup>3</sup> Isso inclui cuidados diários com a pele, uso de agentes tópicos, peelings químicos, lasers, rejuvenescimento injetável, toxina botulínica e aumento de tecidos moles com preenchimentos dérmicos.<sup>4</sup> A mola mestra de cada terapia é conseguir uma pele mais saudável e com aparência mais jovem. Um relatório recente publicado pela Sociedade Americana de Cirurgia Plástica Estética (ASAPS) revelou que o uso de preenchimentos dérmicos é o segundo procedimento não cirúrgico mais realizado atualmente.<sup>5</sup> Os preenchimentos podem se esforçar para tornar o aparecimento de rugas faciais e regiões encovadas menos perceptíveis por meio do aumento dos tecidos moles, mas desempenham pouco ou nenhum papel no processo antienvhecimento real. Foi relatado que, embora os produtos de preenchimento existentes simplesmente preencham os espaços contraídos ou deprimidos, os produtos contendo polinucleotídeos não apenas preenchem o espaço, mas melhoram a regeneração do tecido no ambiente do tecido danificado, resultando em uma regeneração do tecido mais natural.<sup>1,4</sup> Polidesoxirribonucleotídeo

(PDRN) consiste em fragmentos de DNA derivados de células espermáticas de *Oncorhynchus mykiss* (truta salmão) ou *Oncorhynchus keta* (salmão amigo).<sup>6</sup> A estrutura química do PDRN consiste em DNA de baixo peso molecular variando de 50 a 1.500 kDa. É composto por um polímero linear de desoxirribonucleotídeos com ligações fosfodiéster em que as unidades monoméricas são representadas por nucleotídeos de purina e pirimidina. Essas cadeias poliméricas criam uma estrutura estérica em forma de dupla hélice. Os processos de extração e purificação permitem a recuperação de mais de 95% de substância pura. Isto é importante para garantir a ausência absoluta de reações imunológicas. Os espermatozoides são a fonte mais adequada para a extração de DNA altamente purificado sem o risco de impurezas, como peptídeos, proteínas e lipídios.<sup>6</sup> A introdução do PDRN na prática clínica não é nova e os seus surpreendentes efeitos terapêuticos incluem anti-inflamatório, anti-apoptótico, anti-osteoporótico, anti-melanogénico, anti-alodínico, anti-osteonecrótico, regenerador ósseo, preventivo de danos teciduais, anti-ulcerativo, cicatrização de feridas e efeitos preventivos de cicatrizes (Figura 1).<sup>7-16</sup>

Devido às suas propriedades no que diz respeito à angiogênese, promoção da atividade celular, síntese de colágeno, anti-inflamação, tratamento de hiperpigmentação, regeneração de tecidos moles, preparação e revitalização da pele e seu efeito antienvhecimento, o PDRN revelou seu potencial como um promissor anti- agente de envelhecimento (Figura 2). Portanto, o objetivo deste estudo foi revisar as propriedades antienvhecimento cutâneas do PDRN e seu uso clínico na indústria cosmética.

\* Autor correspondente. Departamento de Cirurgia Plástica e Cosmética, Hospital Tongji da Universidade de Tongji, 389 Xincun Road, Distrito de Putuo, Xangai 200065, China.

Endereço de email: [u2beauty1@sina.com](mailto:u2beauty1@sina.com) (H. Cui).<https://doi.org/10.1016/j.cjprs.2022.09.015>

Recebido em 24 de julho de 2022; Recebido de forma revisada em 28 de setembro de 2022; Aceito em 28 de setembro de 2022.

Disponível online em 22 de outubro de 2022.

2096-6911/©Serviços de publicação da Elsevier BV em nome da KeAi Communications Co. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

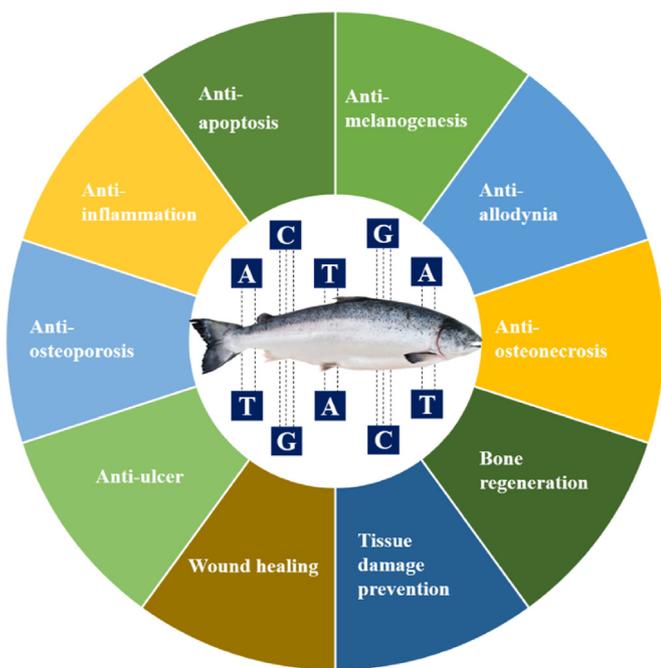


Figura 1.Efeitos terapêuticos do PDRN. PDRN, Polidesoxirribonucleotídeo.

2. Mecanismo de envelhecimento da pele

2.1. Envelhecimento intrínseco e extrínseco

Os mecanismos subjacentes ao envelhecimento cutâneo podem ser classificados em dois tipos: intrínsecos e extrínsecos. Espécies reativas de oxigênio (ROS) são produzidas continuamente como subproduto da cadeia de transporte de elétrons do metabolismo aeróbio mitocondrial e são consideradas a principal causa do envelhecimento intrínseco. O processo intrínseco de envelhecimento devido às ERO reduz o número de fibroblastos dérmicos, aumenta a expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs) e diminui a capacidade da matriz extracelular (MEC) de sintetizar colágeno e elastina.<sup>17</sup>O envelhecimento extrínseco da pele resulta principalmente de uma exposição prolongada à radiação ultravioleta (UV),

que induz a produção de ERO que causam estresse oxidativo destrutivo, ativam a via do ácido araquidônico e medeiam respostas inflamatórias.<sup>18-20</sup> Os efeitos da exposição prolongada são manchas senis, distúrbios do colágeno e até tumores malignos.<sup>19,21,22</sup>O resultado de ambos os fatores intrínsecos e extrínsecos é o declínio na integridade estrutural e na função fisiológica da pele.<sup>2</sup>

2.2. Papel das espécies reativas de oxigênio

As ERO, uma consequência inevitável do metabolismo aeróbio na cadeia mitocondrial de transporte de elétrons, são uma das principais causas do envelhecimento da pele.<sup>23</sup> Embora a presença de pequenas quantidades de ERO exerça efeitos benéficos na manutenção da saúde das células, as ERO induzem e aceleram grandes cascatas de envelhecimento da pele que resultam na diminuição da produção de colágeno, aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e ativação de MMPs.<sup>24</sup>A produção de ERO inicia uma cascata de eventos após a ativação das vias de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e do fator nuclear kappa B (NF-κB), o que eventualmente leva a um aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e MMPs e uma diminuição na via de sinalização do fator de crescimento transformador beta (TGF-β) / Smad e na síntese de colágeno (Figura 3).<sup>17</sup>

3. Mecanismo de ação do polidesoxirribonucleotídeo

3.1. Ativação do A2A receptor

O mecanismo de ação do PDRN envolve a ativação da adenosina A2A receptor.<sup>25</sup>Os receptores de adenosina têm sido reconhecidos como alvos promissores para o tratamento de distúrbios relacionados com EROs. Em particular, Um2Aa ativação do receptor pode modular a resposta inflamatória e o processo apoptótico e melhorar o reparo e a cicatrização dos tecidos. A ativação de A2A receptores inibem as vias de sinalização NF-κB e MAPK, que são ativadas por EROs.<sup>26</sup>O bloqueio da via do NF-κB inibe a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias e estimula a liberação de citocinas antiinflamatórias.<sup>27</sup>Além disso, a ativação do A2A receptor aumenta a concentração de AMPc, o que consequentemente inibe a via da MAPK.<sup>26</sup>PDRN inibe a expressão de MMP-1 e aumenta a síntese de colágeno.<sup>28</sup>A inibição das vias NF-κB e MAPK bloqueia claramente a série de eventos iniciados pelas ROS.<sup>Figura 3</sup>.

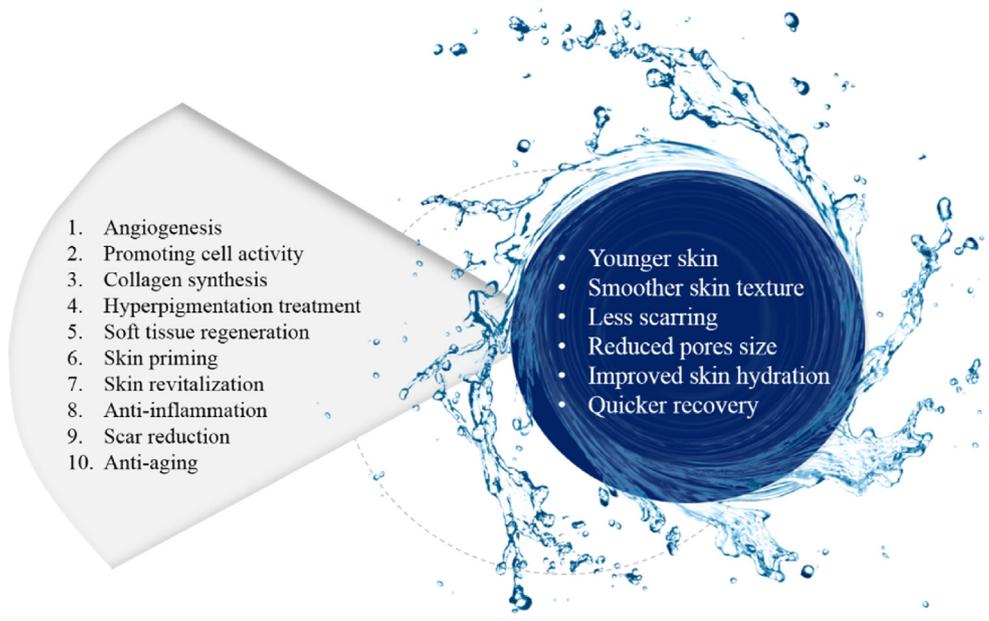


Figura 2.Efeitos cosméticos do PDRN. PDRN, Polidesoxirribonucleotídeo.

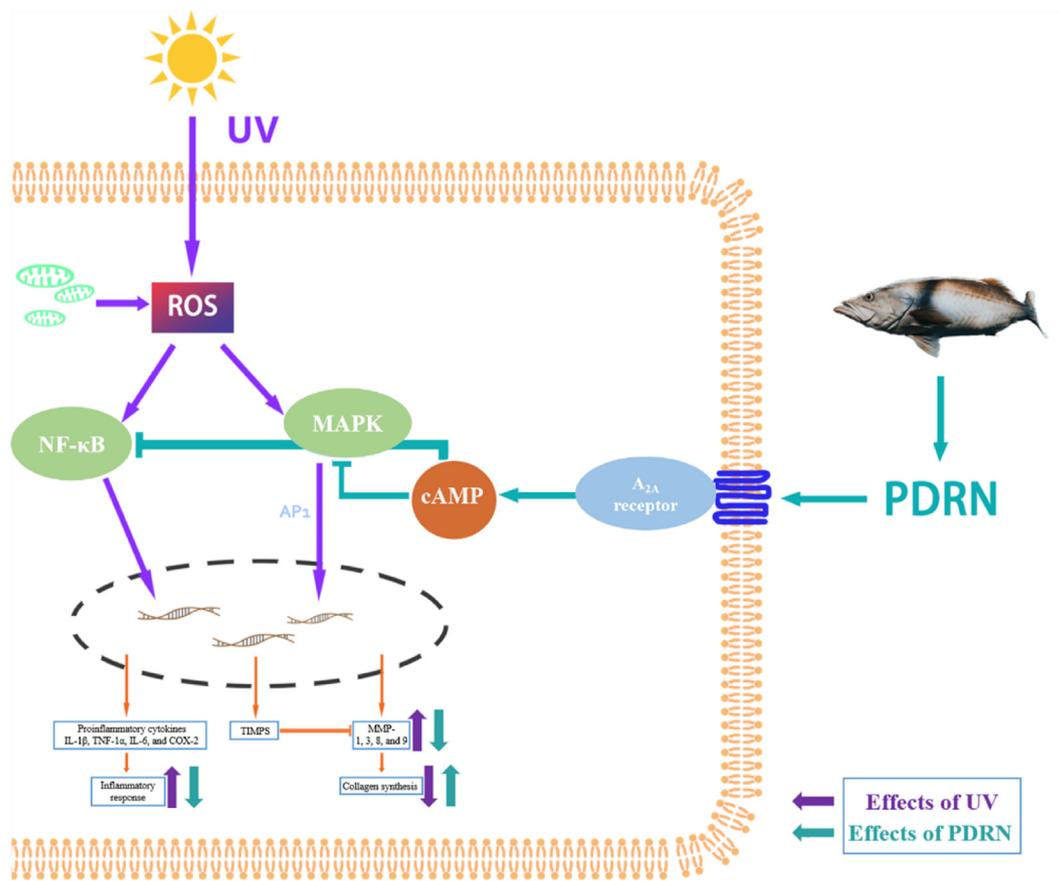


Figura 3. Processo de envelhecimento da pele e mecanismo de ação do PDRN. A produção de ERO inicia uma cascata de eventos começando com a ativação das vias de sinalização MAPK e NF-κB, que eventualmente levam a um aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e MMPs e a uma diminuição na sinalização de TGF-β/Smad e na síntese de colágeno. O mecanismo de ação do PDRN envolve a ativação do A<sub>2A</sub>receptor. Isto leva ao bloqueio da via do NF-κB, inibindo assim a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias e estimulando a liberação de citocinas anti-inflamatórias. PDRN, polidessoxirribonucleotídeo; ROS, espécies reativas de oxigênio; MAPK, proteína quinase ativada por mitógeno; NF-κB, fator nuclear kappa B; MMP, metaloproteinase de matriz; TGF-β, fator transformador de crescimento beta; UV, ultravioleta; ROS, espécies oxidativas reativas; cAMP, adenosina monofosfato cíclico; IL, interleucina; TIMPS, inibidores teciduais de metaloproteinases.

### 3.2. Síntese de colágeno

Os polinucleotídeos estimulam a ligação da adenosina ao A<sub>2A</sub>receptores, consequentemente promovendo a síntese de colágeno. A análise de Western blotting de fibroblastos dérmicos humanos (HDF) revelou que a aplicação de polinucleotídeos resultou em uma taxa de expressão mais elevada. Também foi observado um aumento dose-dependente na síntese de colágeno, ausente nas células tratadas com ácido hialurônico (AH).<sup>14</sup> Em outro estudo, o efeito da adenosina A<sub>2A</sub> agonista do receptor CGS-21680 na síntese de colágeno foi investigado. Foi observado um aumento significativo dependente da dose na síntese de colágeno quando as células foram tratadas com o agonista.<sup>29</sup> Além disso, descobriu-se que o Fli1 é um ator chave na regulação da homeostase do colágeno da pele, reprimindo os genes do colágeno. A ativação da adenosina A<sub>2A</sub> receptor em HDF com agonista CGS-21680 reduziu o mRNA de Fli1 no núcleo e promoveu um aumento no mRNA do fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) e na expressão e secreção de proteínas. Estes resultados são consistentes com descobertas anteriores de que o Fli1 pode inibir diretamente a expressão do CTGF, e que a regulação negativa do Fli1 regula positivamente o CTGF. Também foi notado que A<sub>2A</sub> ativação do receptor resultou em um aumento na produção de colágeno, que foi evitado pela neutralização do CTGF. Estas descobertas sugerem fortemente que a regulação negativa de Fli1 e a regulação positiva de CTGF precedem a indução de colágeno em A<sub>2A</sub>ativação.<sup>30</sup> Portanto, a estimulação resultante da ligação da adenosina ao A<sub>2A</sub>receptores inicia uma cascata de eventos que eventualmente resulta na síntese de colágeno.

### 3.3. Efeito antiinflamatório

PDRN induziu uma resposta anti-inflamatória na linhagem celular de macrófagos murinos RAW 264.7, estimulada com uma combinação de ácido zoledrônico e lipopolissacarídeos, e na linhagem celular de condrossarcoma humano, estimulada com interleucina 1 beta (IL-1β). Isto sugere que o PDRN possui propriedades anti-inflamatórias que se manifestam através da inibição de citocinas inflamatórias. Este processo é mediado pela ativação da adenosina A<sub>2A</sub>receptores, que regulam a rede de citocinas.<sup>31,32</sup> Em outro estudo, o PDRN promoveu a produção de interleucina 10 (IL-10), uma citocina antiinflamatória, e suprimiu a produção de óxido nítrico e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, interleucina 12 (IL-12) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).<sup>33</sup> Num estudo sobre o efeito do PDRN na artrite, foi observado aumento da expressão de IL-10.<sup>34</sup> Além disso, um estudo realizado em modelo de colite isquêmica utilizando ratos SD também demonstrou a atividade antiinflamatória do PDRN. Após o tratamento com PDRN, houve redução na expressão de proteínas inflamatórias, nomeadamente COX-2, IL-7, IL-1β e TNF-α, bem como na relação de expressão de Bax/Bcl-2.<sup>35</sup> Outro estudo que avaliou as propriedades antiinflamatórias do PDRN em ratos SD com lesão pulmonar induzida por LPS também demonstrou supressão da expressão de IL-6 e TNF-α e diminuição na razão de expressão de Bax/Bcl-2. Estas descobertas apoiam as propriedades anti-inflamatórias promissoras do PDRN.<sup>36</sup>

### 3.4. Angiogênese melhorada

PDRN tem propriedades quase milagrosas de reparo de tecidos. Pode melhorar o processo de reparação da pele, aumentando acentuadamente a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), um regulador mestre da angiogênese. PDRN estimula a produção de VEGF ativando a adenosina A<sub>2A</sub>receptor. O aumento resultante nos níveis de CD31, transglutaminase-II e angioproteína é sugestivo de melhora da angiogênese. Descobriu-se que o efeito curativo do PDRN foi anulado pela dimetil-1-propargilxantina (DMPX), uma adenosina A seletiva. <sup>2A</sup>antagonista do receptor, confirmando o envolvimento da adenosina A<sub>2A</sub>receptor. <sup>37</sup>

A capacidade do PDRN para promover a angiogênese também foi demonstrada em um modelo experimental de doença oclusiva da artéria periférica induzida pela excisão da artéria femoral. <sup>38</sup>A terapia PDRN aumentou a expressão de VEGF e impulsionou a restauração robusta do fluxo sanguíneo. A lesão térmica é frequentemente caracterizada por má reparação da pele e angiogênese prejudicada. Um estudo que investigou os efeitos da terapia PDRN em ratos após uma queimadura mostrou maior reepitelização da queimadura e uma recuperação mais rápida. A introdução do DMPX anulou os efeitos benéficos da terapia PDRN. <sup>38</sup>Em outro estudo utilizando um modelo experimental de retalho cutâneo isquêmico, o tratamento com PDRN resultou em aumento do fluxo sanguíneo e da expressão de VEGF. <sup>39</sup>Estas descobertas sugerem que o PDRN possui propriedades angiogênicas.

### 3.5. Inibição da melanogênese

PDRN inibe significativamente a síntese de melanina de maneira dependente da dose. Além disso, uma redução significativa na atividade da tirosinase intracelular foi encontrada em células Mel-Ab após tratamento com PDRN, juntamente com uma diminuição no fator de transcrição indutor de melanócitos (MITF) e na proteína 1 relacionada à tirosinase (TRP-1). Em outro estudo, foi demonstrado que o PDRN inibe diretamente a atividade da tirosinase, diminuindo significativamente o conteúdo de melanina celular nos melanócitos B16-F10. Da mesma forma, foi observada uma redução na expressão proteica de MITF, TRP-1 e TRP-2 após o tratamento com PDRN. Uma cascata enzimática estritamente regulada pela tirosinase TRP-1 e TRP-2 resulta na produção de melanina a partir dos melanócitos. <sup>40</sup>A tirosinase, responsável pela conversão da tirosina em dopaquinona, é a principal enzima envolvida na etapa limitante do metabolismo da tirosina, enquanto o MITF é um regulador essencial da sobrevivência, desenvolvimento e proliferação dos melanócitos e também é responsável por promover a transcrição de genes relacionados à melanogênese, como tirosinase TRP-1. <sup>38</sup>Em outro estudo, o efeito inibitório do PDRN na melanogênese foi determinado em células Mel-Ab e em uma cocultura melanócito-queratinócito humano, com achados semelhantes aos de estudos anteriores. <sup>41</sup>Concluindo, a supressão da melanogênese ocorre através da inibição da expressão gênica melanogênica e da atividade enzimática da tirosinase. <sup>28</sup>

## 4. Polidioxirribonucleotídeo e seus efeitos antienvhecimento cutâneos

### 4.1. Textura da pele melhorada

À medida que o envelhecimento avança, o colagênio, a proteína mais abundante, sofre alterações organizacionais e estruturais, e as rugas cutâneas indesejadas tornam-se evidentes. <sup>42</sup>O colágeno é uma das proteínas mais abundantes no corpo humano e fornece estrutura estrutural para células, tecidos e órgãos. É um ator fundamental que determina a fisiologia da pele e proporciona força e estabilidade aos tecidos, criando redes de suporte ao longo das estruturas celulares. <sup>43</sup>Existem muitas soluções disponíveis no mercado para melhorar as condições da pele, como lasers, peelings de pele, eletricidade galvânica e suplementos orais contendo moléculas hidrolisadas. Todos esses procedimentos têm um objetivo comum, que é aumentar a produção de colágeno. O tratamento com PDRN melhora a síntese de colágeno. Um estudo recente investigou o aumento da síntese de colágeno e elastina nos fibroblastos por meio da inibição da MMP-1; a diminuição da atividade da MMP resultou num aumento na síntese de colágeno. <sup>44</sup>MMPs desempenham um papel importante na elastina

degradação, <sup>45</sup>e um aumento nas MMPs está associado a danos aos componentes da MEC. Como mencionado acima, o PDRN inibe a expressão de MMP-1 e elastase. Esses dois fatores desempenham um papel fundamental no envelhecimento e nas rugas da pele. A elastase é uma protease responsável pela quebra das fibras elásticas. A superexpressão da elastase resulta na perda da elasticidade da pele. Um aumento na atividade da elastase com a idade foi encontrado na pele de camundongos. Portanto, a inibição da elastase pode retardar o processo através do qual a pele envelhecida perde a sua elasticidade. <sup>46</sup>A MMP-1 também está envolvida na degradação da MEC, portanto a inibição da MMP-1 via PDRN também pode favorecer a manutenção da elasticidade da pele.

### 4.2. Síntese de DNA

Um dos principais fatores que contribuem para o envelhecimento da pele é o acúmulo de danos ao DNA. Portanto, a síntese de DNA é essencial para manter a homeostase da pele. A luz UV desempenha um papel significativo nos danos ao DNA. Um estudo mostrou que o dano ao DNA induzido por UV inicia a liberação de MMP-1. A exposição à luz solar pode desencadear um aumento na expressão de MMP-1. <sup>47</sup>Como mencionado acima, o PDRN pode inibir a MMP-1. Além disso, o PDRN tem a vantagem de promover a angiogênese e a regeneração tecidual. Os vasos sanguíneos são as rodovias que transportam oxigênio e nutrientes para as células, mas o crescimento vascular requer VEGF. Os polinucleotídeos estimulam a produção de VEGF ativando a adenosina A<sub>2A</sub>receptor para promover a angiogênese. Tecido danificado e/ou hipóxico muitas vezes não pode ser submetido a novo Síntese de DNA. Os nucleotídeos derivados do PDRN fornecem anéis de purinas e pirimidinas para as “vias de resgate”. As vias de resgate ajudam a recuperar bases e nucleosídeos gerados a partir da degradação do DNA e do RNA, convertê-los novamente em nucleotídeos e, finalmente, reincorporá-los ao DNA. PDRN contribui para a formação de DNA gerando nucleotídeos e nucleosídeos; isso reativa a proliferação celular normal e os padrões de crescimento, levando a uma regeneração tecidual mais rápida e à cicatrização de feridas. <sup>6</sup>

### 4.3. Tratamento da hiperpigmentação

A melanina é fundamental na determinação da cor da pele de uma pessoa, e sua superprodução e acúmulo após exposição prolongada à irradiação UV ou inflamação crônica pode resultar em vários distúrbios cutâneos de hiperpigmentação, como melasma, hiperpigmentação mosqueada, sardas, lentigos senis e pós-inflamatórios. hiperpigmentação. <sup>41</sup>PDRN inibe significativamente a síntese de melanina, suprimindo a melanogênese através da inibição da expressão gênica melanogênica e da atividade enzimática da tirosinase. <sup>28</sup>Isto sugere que o PDRN é um agente hipopigmentante que desempenha um papel importante no clareamento da pele. PDRN suprime MITF e seus genes alvo durante a melanogênese. Além disso, o PDRN inibe diretamente a atividade da tirosinase, a enzima limitante da melanogênese. <sup>28</sup>O mecanismo exato através do qual o PDRN regula a inibição da tirosinase ainda não é totalmente compreendido e deve ser investigado no futuro. Embora o efeito clareador da pele do PDRN tenha sido estabelecido, são necessárias mais pesquisas neste campo.

### 4.4. Regeneração capilar

A queda de cabelo padrão (PHL) é definida como o afinamento progressivo e não cicatricial dos cabelos, caracterizado pela diminuição gradual do número de fios, principalmente no couro cabeludo frontal, central e parietal, devido a um processo conhecido como miniaturização folicular. <sup>48</sup>Esta forma comum de alopecia afeta milhões de pessoas em todo o mundo e pode ser prejudicial do ponto de vista estético. Estudos anteriores afirmaram que a energia do laser de túlio fracionado de 1.927 nm é uma abordagem segura para o tratamento de PHL. <sup>49</sup>Dois estudos combinaram este tratamento com PDRN para melhorar os resultados. <sup>50,51</sup>No primeiro estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu laser de túlio fracionado e injeção de PDRN, enquanto o outro grupo recebeu apenas injeção de PDRN. Nenhum dos pacientes estava em uso de medicação tópica ou oral para queda de cabelo. Os resultados indicaram que a terapia combinada melhorou muito a espessura média e a contagem de cabelos em comparação com a injeção de PDRN isoladamente. <sup>50</sup>O segundo estudo apresentou o caso de um paciente que apresentou

melhorias na espessura e contagem de cabelos após uma terapia combinada de laser de túlio fracionado de 1.927 nm e injeções de PDRN.<sup>51</sup>Esses estudos sugerem que a adição de injeções de PDRN melhorou os benefícios da terapia com laser de túlio no tratamento da queda de cabelo. Outro estudo foi realizado para investigar os efeitos da injeção de PDRN combinada com terapia com plasma rico em plaquetas (PRP) na regeneração capilar. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu terapia combinada de PRP e PDRN, enquanto o outro grupo recebeu terapia isolada de PDRN. Os resultados concluíram que ambos os grupos exibiram melhorias na espessura média e na contagem de cabelos. A análise de comparação entre os dois grupos sugeriu que a terapia combinada melhorou a espessura do cabelo, mas não a contagem de cabelo, em comparação com a terapia PDRN.<sup>52</sup>No entanto, estes resultados sugerem uma melhor saúde do cabelo após o tratamento com PDRN.

## 5. Modo de uso

Os fibroblastos dérmicos são o principal componente da pele; eles não servem apenas como blocos de construção do colágeno, mas também desempenham um papel crucial na regulação da fisiologia da pele.<sup>53</sup>Os polinucleotídeos promovem o crescimento e a atividade dos fibroblastos.<sup>54,55</sup>Os fibroblastos estão localizados na camada dérmica, sugerindo que os polinucleotídeos devem ser administrados diretamente nesta camada para obter o máximo de benefícios. Isto pode ser conseguido, por exemplo, através da penetração direta ou do uso de um CO fracionado a laser. O laser cria microcanais que atingem a camada dérmica, permitindo que produtos contendo polinucleotídeos alcancem diretamente a derme quando aplicados na pele. Da mesma forma, o microagulhamento pode ser usado para aumentar a absorção de PDRN, criando pequenos orifícios na pele. A mesoterapia (também conhecida como biorevitalização) consiste na restauração ou suplementação da perda de nutrição da pele. Os intensificadores de pele ajudam e estimulam a pele a aumentar suas funções. São compostos biológicos ou bioativos que originalmente envolviam o uso de AH, mas que, com o tempo, evoluíram para incluir um espectro de substâncias.<sup>56</sup>A MEC dérmica contém naturalmente HA, que desempenha um papel fundamental na manutenção da elasticidade, hidratação e firmeza da pele. À medida que o envelhecimento avança, uma redução significativa na quantidade de glicosaminoglicanos leva a uma redução na elasticidade, hidratação e qualidade geral da pele.<sup>57</sup>Assim, o uso de preenchedores de AH desempenha um papel importante na melhoria da elasticidade e hidratação da pele e na compensação da perda de volume.

Embora o AH pareça vital para a revitalização da pele, a introdução de polinucleotídeos abre caminho para novas soluções de cuidado da pele devido às suas propriedades extraordinárias, expandindo assim o âmbito da “biorevitalização”. PDRN tem propriedades significativas no que diz respeito à reparação tecidual, antiinflamação, redução da hiperpigmentação, aumento da síntese de colágeno e melhora geral da textura da pele.<sup>9,14,16,28,58</sup>

## 6. Segurança de uso

PDRN é extraído e purificado em temperaturas muito altas. Este procedimento permite a recuperação de mais de 95% de substâncias ativas puras com proteínas e peptídeos inativados. Portanto, a segurança do produto é garantida pela ausência de qualquer efeito imunológico.<sup>6</sup>Foi realizado um estudo em camundongos e ratos para avaliar os efeitos tóxicos da administração sistêmica repetida de PDRN. Análises macroscópicas e microscópicas não encontraram toxicidade em amostras de cérebro, coração, músculo esquelético, fígado ou pulmão. No geral, foi observada excelente tolerabilidade.<sup>59</sup>Em outro estudo, foram investigados os efeitos do PDRN na cicatrização de úlceras crônicas do pé diabético e avaliada a segurança do tratamento. A segurança e a tolerabilidade foram excelentes, indicando que o tratamento com PDRN foi eficaz e seguro.<sup>60</sup>Além disso, a avaliação da segurança após o tratamento com preenchimentos polinucleotídicos não apresentou efeitos colaterais e pareceu ser um tratamento seguro para o rejuvenescimento da pele.<sup>61</sup>Em outro estudo, foi avaliada a segurança de um preenchimento composto composto por HA e polinucleotídeos *in vivo*. As cargas compostas exibiram excelente biocompatibilidade e biodegradabilidade. Os resultados também mostraram que as cargas compostas estavam completamente degradadas na vida dentro de um período específico. Estas descobertas fornecem evidências convincentes para a segurança do

produtos.<sup>14</sup>

Embora muito poucos estudos clínicos tenham sido realizados sobre a segurança dos polinucleotídeos, a maioria mostrou resultados promissores. Um estudo com 40 pacientes foi realizado para avaliar a segurança e eficácia das injeções de PDRN. Durante o período do estudo, os participantes não relataram efeitos adversos graves e nenhuma anormalidade cutânea persistente foi observada no exame físico. Nenhum evento adverso sistêmico grave ocorreu em nenhum indivíduo, de acordo com sinais vitais ou dados laboratoriais. Foi observada uma melhora significativa e nenhuma complicação relacionada à injeção foi relatada.<sup>62</sup>Outro estudo foi realizado para investigar o efeito do PDRN nas úlceras do pé diabético. Todos os pacientes apresentaram bons sinais de melhora sem complicações relacionadas.<sup>60</sup>Outro estudo clínico relatou uma melhora na oxigenação, inflamação e angiogênese dos tecidos após o tratamento com PDRN.<sup>12</sup>Um estudo clínico também demonstrou os efeitos positivos do PDRN em enxertos de pele, sem quaisquer efeitos adversos.<sup>63</sup>

## 7. Discussão

O envelhecimento é um processo inevitável que começa desde o momento em que nascemos. A pele, sendo o maior órgão humano, serve como barreira entre os órgãos e o mundo exterior. As alterações subjacentes na estrutura da pele correspondem diretamente aos sinais visíveis de envelhecimento. O envelhecimento da pele é caracterizado pelo desaparecimento das papilas dérmicas, atrofia da pele e ruptura da MEC dérmica. Há um declínio óbvio na área de superfície da interface dermo-epidérmica, o que contribui para o aumento da fragilidade da pele e redução da transferência de nutrientes entre a derme e a epiderme.<sup>64</sup>O colágeno é o principal componente da interface dermo-epidérmica. Portanto, a síntese de colágeno pode retardar a degradação desta estrutura. Além disso, há um rápido aumento nas MMPs. Ao contrário de outros órgãos, a pele não é afetada apenas por fatores intrínsecos, mas também por fatores extrínsecos. Embora o mecanismo de envelhecimento da pele não seja totalmente compreendido, o acúmulo de ERO pode causar danos a lipídios, proteínas, ácidos nucleicos e organelas. As ERO iniciam uma cascata de eventos após a ativação das vias de sinalização MAPK e NF-κB, que eventualmente formam o mecanismo central do envelhecimento da pele. PDRN, um potencial agente anti-envelhecimento, tem numerosos efeitos opostos aos do envelhecimento da pele. Embora o PDRN tenha inúmeras propriedades terapêuticas, são necessárias mais pesquisas para identificar métodos de extração mais econômicos e maximizar seu uso na indústria cosmética. PDRN é um agente de hipopigmentação; a inibição da tirosinase e a regulação negativa do MITF resultam em uma redução da melanogênese.<sup>28</sup>Embora o uso de PDRN como agente clareador da pele tenha sido estabelecido, são necessários mais estudos em animais e ensaios clínicos. Uma das propriedades mais aparentes da pele é a sua função como barreira físico-química. O maior órgão humano pode resistir à penetração de muitas moléculas, mas partículas menores podem penetrar através da camada córnea. A regra dos 500 Da estabelece que para que uma molécula consiga atravessar a barreira cutânea, ela deve ter peso molecular inferior a 500 Da.<sup>65</sup>Isto levanta uma preocupação sobre se os cosméticos contendo polinucleotídeos podem de fato ter um efeito benéfico na qualidade da pele. Embora o termo mesoterapia se refira basicamente à biorevitalização da pele, há uma diferença no conceito, nos ingredientes e no mecanismo de ação tanto da terapia PDRN quanto do reforço da pele com AH. Os benefícios de cada um podem ser entendidos com base nos ingredientes utilizados. O principal objetivo da terapia polinucleotídica é o anti-envelhecimento, enquanto os estimuladores cutâneos com AH concentram-se principalmente na hidratação profunda da pele. Os benefícios da terapia PDRN incluem reversão dos sinais de envelhecimento com redução de linhas finas e rugas, textura da pele mais elástica e firme devido ao aumento da formação de colágeno, reparação de danos causados por inflamação crônica ou exposição prolongada à luz solar, redução de cicatrizes, melhora da pele hidratação e função de barreira, e uma melhoria geral na qualidade da pele.

Por outro lado, os benefícios da terapia com AH incluem o aumento dos tecidos moles, que confere plenitude às áreas afundadas/deprimidas, hidratação profunda da pele e melhora das rugas, linhas finas e tamanho dos poros com a adição da toxina botulínica. Além disso, o clareamento da pele pode

ser alcançado com a adição de vitamina C. Embora o objetivo principal de ambas as terapias seja alcançar um efeito antienvhecimento geral, o mecanismo de ação é diferente. Embora a HA proporcione um efeito benéfico através do aumento dos tecidos moles, a terapia PDRN concentra-se na regeneração dos tecidos. A mesoterapia atualmente envolve o uso do AH como principal ator na revitalização da pele. A introdução de polidexorribonucleotídeos, entretanto, leva a novos conceitos e soluções para o rejuvenescimento da pele, ampliando assim o escopo da mesoterapia.

## 8. Conclusão

Com base no seu conhecido mecanismo de ação, o PDRN pode potencialmente melhorar a qualidade da pele, retardar o envelhecimento e melhorar a regeneração dérmica. No entanto, mais pesquisas ajudarão a revelar a multidimensionalidade e os benefícios do uso do PDRN.

Aprovação ética e consentimento para participar

Não aplicável.

Consentimento para publicação

Todos os autores consentiram com a publicação.

Contribuições dos autores

Khan A: Metodologia, Investigação, Redação - Rascunho original. Wang G: Metodologia, Investigação, Redação - Rascunho original. Zhou F: Metodologia, Investigação, Redação - Rascunho original. Cui H: Conceituação, Supervisão. Gong L: Redação-Revisão e edição. Zhang J: Redação-Revisão e edição. Qi L: Redação-Revisão e edição.

Interesses competitivos

Os autores declaram que não têm interesses financeiros concorrentes ou relações pessoais conhecidas que possam ter influenciado o trabalho relatado neste artigo.

## Referências

- Tobin DJ. Introdução ao envelhecimento da pele. *J Viabilidade Tecidual*. 2017;26(1):37–46. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2016.03.002>.
- Durai PC, Thappa DM, Kumari R, et al. Envelhecimento em idosos: cronológico versus fotoenvelhecimento. *Indian J Dermatol*. 2012;57(5):343–352. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.100473>.
- Buck 2<sup>o</sup> DW, Alam M, Kim JY. Preenchimentos injetáveis para rejuvenescimento facial: uma revisão. *J Plast Reconstr Cirurgia Estética*. 2009;62(1):11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jbpps.2008.06.036>.
- Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, et al. Estratégias antienvhecimento da pele. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):308–319. <https://doi.org/10.4161/derm.22804>.
- Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos. Relatório de estatísticas de cirurgia plástica 2020. <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>. Acessado em 25 de setembro de 2022. Acessado.
- Squadrito F, Bitto A, Irrera N, et al. Atividade farmacológica e uso clínico de PDRN. *Frente Farmacol*. 2017;8:224. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00224>.
- Belmontes M. Polidexorribonucleotídeo para a melhoria de uma cicatriz hipertrófica retrátil - Um relato de caso interessante. *Cosmet Dermatol*. 2020;19(11): 2982–2986. <https://doi.org/10.1111/jocd.13710>.
- Yoon S, Kang JJ, Kim J, et al. Eficácia e segurança de injeções intra-articulares de ácido hialurônico combinado com polidexorribonucleotídeo no tratamento da osteoartrite de joelho. *Ann Reabil Med*. 2019;43(2):204–214. <https://doi.org/10.5535/arm.2019.43.2.204>.
- Squadrito F, Micali A, Rinaldi M, et al. Polidexorribonucleotídeo, uma adenosina-A2A agonista do receptor, preserva a barreira sanguínea dos testículos contra lesões induzidas pelo cádmio. *Frente Farmacol*. 2017;7:537. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00537>.
- Ryu K, Ko D, Lim G, et al. Proloterapia guiada por ultrassom com polidexorribonucleotídeo para tendinopatia dolorosa do manguito rotador. *Gerenciamento de resolução de dor*. 2018;2018, 8286190. <https://doi.org/10.1155/2018/8286190>.
- Lee DW, Hyun H, Lee S, et al. O efeito do polidexorribonucleotídeo extraído do esperma de salmão na restauração da osteonecrose da mandíbula relacionada aos bifosfonatos. *Mar Drogas*. 2019;17(1):51. <https://doi.org/10.3390/md17010051>.
- Kim S, Kim J, Choi J, et al. O polidexorribonucleotídeo melhora a oxigenação dos tecidos periféricos e acelera a angiogênese nas úlceras do pé diabético. *Cirurgia Plástica do Arco*. 2017;44(6):482–489. <https://doi.org/10.5999/aps.2017.00801>.
- Lee WY, Park KD, Park Y. O efeito do polidexorribonucleotídeo no tratamento da dor irradiada nas pernas devido à lesão de massa cística na face interna do forame ciático direito: um relato de caso compatível com CARE. *Medicina (Baltim)*. 2018;97(41), e12794. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012794>.
- Kim JH, Kwon TR, Lee SE, et al. Avaliação comparativa da eficácia do novo preenchimento dérmico do complexo ácido hialurônico-polinucleotídeo. *Representante Científico*. 2020;10(1):5127. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61952-w>.
- Dallari D, Sabbioni G, Del Piccolo N, et al. Eficácia de polinucleotídeos intra-articulares associados ao ácido hialurônico versus ácido hialurônico isolado no tratamento da osteoartrite de joelho: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado. *Clin J Sport Med*. 2020;30(1):1–7. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000569>.
- Hwang L, Ko IG, Jin JJ, et al. Efeito de atenuação do polidexorribonucleotídeo em citocinas inflamatórias e fatores apoptóticos induzidos por danos a partículas (PM10) em células brônquicas humanas. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(2), e22635. <https://doi.org/10.1002/jbt.22635>.
- Gu Y, Han J, Jiang C, et al. Biomarcadores, estresse oxidativo e autofagia no envelhecimento cutâneo. *Envelhecimento Res Rev*. 2020;59, 101036. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101036>.
- Koohgoli R, Hudson L, Naidoo K, et al. O ar ruim entra na sua pele. *Exp Dermatol*. 2017;26(5):384–387. <https://doi.org/10.1111/exd.13257>.
- Ritti-e L, Fisher GJ. Envelhecimento natural e induzido pelo sol da pele humana. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(1):a015370. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015370>.
- Baumann L. Como usar cosmecêuticos orais e tópicos para prevenir e tratar o envelhecimento da pele. *Facial Plast Surg Clin Norte Am*. 2018;26(4):407–413. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2018.06.002>.
- Varani J, Schuger L, Dame MK, et al. Interação reduzida de fibroblastos com colágeno intacto como mecanismo para síntese de colágeno deprimida em pele fotodanificada. *J Invest Dermatol*. 2004;122(6):1471–1479. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22614.x>.
- Watson RE, Gibbs NK, Griffiths CE, et al. Danos à matriz extracelular da pele induzidos pela exposição aos raios UV. *Sinal Redox Antioxidantes*. 2014;21(7):1063–1077. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5653>.
- Polj-sak B, Dahmane RG, Godic-a. Envelhecimento intrínseco da pele: o papel do estresse oxidativo. *Acta Dermatovenerol Alpina Pannonica Adriatica*. 2012;21(2):33–36. <https://doi.org/10.2478/V10162-012-0009-0>.
- Birch-Machin MA, Bowman A. Estresse oxidativo e envelhecimento. *Br J Dermatol*. 2016; 175 (Suplemento 2): 26–29. <https://doi.org/10.1111/bjd.14906>.
- Irrera N, Arcoraci V, Mannino F, et al. Ativação de A2A receptor por PDRN reduz o dano neuronal e estimula a neurogênese conduzida por WNT /  $\beta$ -CATENINA na lesão da medula espinhal. *Frente Farmacol*. 2018;9:506. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00506>.
- Ko IG, Jin JJ, Hwang L, et al. O polidexorribonucleotídeo exerce efeito protetor contra lesão hepática aguda induzida por CCl4 através da inativação da via de sinalização NF- $\kappa$ B/MAPK em camundongos. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7894. <https://doi.org/10.3390/ijms21217894>.
- Picciolo G, Mannino F, Irrera N, et al. PDRN, um composto bioativo natural, atenua a inflamação e reprograma positivamente os genes de cura de uma forma “em vitro” modelo de mucosite oral. *Farmacêutico Biomédico*. 2021;138, 111538. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111538>.
- Kim YJ, Kim MJ, Kwon DK, et al. O polidexorribonucleotídeo ativa a biogênese mitocondrial, mas reduz a atividade da MMP-1 e a biossíntese da melanina em células da pele cultivadas. *Appl Biochem Biotechnol*. 2020;191(2):540–554. <https://doi.org/10.1007/s12010-019-03171-2>.
- Chan ES, Fernandez P, Merchant AA, et al. Adenosina A2A receptores na fibrose dérmica difusa: papel patogênico em fibroblastos dérmicos humanos e em um modelo murino de esclerodermia. *Artrite Reum*. 2006;54(8):2632–2642. <https://doi.org/10.1002/art.21974>.
- Chan ES, Liu H, Fernandez P, et al. Adenosina A2A e os receptores promovem a produção de colágeno por um mecanismo mediado por Fli1 e CTGF. *Artrite Res Ther*. 2013;15(3): R58. <https://doi.org/10.1186/ar4229>.
- Han JH, Jung J, Hwang L, et al. Efeito antiinflamatório do polidexorribonucleotídeo em células RAW 264.7 pré-tratadas com ácido zoledrônico e estimuladas por lipopolissacarídeo. *Exp Ther Med*. 2018;16(1):400–405. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6186>.
- Baek A, Kim M, Kim SH, et al. Efeito antiinflamatório de moléculas poliméricas de DNA em modelo celular de osteoartrite. *Inflamação*. 2018;41(2):677–688. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0722-2>.
- Castellini C, Belletti S, Govoni P, et al. Propriedade antiinflamatória do PDRN-anem vitro estudo em macrófagos cultivados. *Adv Biosci Biotechnol*. 2017;13–26. <https://doi.org/10.4236/abb.2017.81002>, 08(01).
- Bitto A, Polito F, Irrera N, et al. O polidexorribonucleotídeo reduz a produção de citocinas e a gravidade da artrite induzida por colágeno pela estimulação da adenosina A2A receptor. *Artrite Reum*. 2011;63(11):3364–3371. <https://doi.org/10.1002/art.30538>.
- Kim SE, Ko IG, Jin JJ, et al. O polidexorribonucleotídeo exerce efeito terapêutico aumentando o VEGF e inibindo citocinas inflamatórias em ratos com colite isquêmica. *BioMed Res Int*. 2020;2020, 2169083. <https://doi.org/10.1155/2020/2169083>.
- Um J, Park SH, Ko IG, et al. O polidexorribonucleotídeo melhora a lesão pulmonar induzida por lipopolissacarídeo ao inibir a morte celular apoptótica em ratos. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(9):1847. <https://doi.org/10.3390/ijms18091847>.
- Wellbrock C, Arozarena I. Fator de transcrição associado à microftalmia no desenvolvimento de melanoma e terapia direcionada à via MAP-quinase. *Melanoma de células pigmentares Res*. 2015;28(4):390–406. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12370>.

38. Bitto A, Polito F, Altavilla D, et al. Polidesoxirribonucleotídeo (PDRN) restaura o fluxo sanguíneo em um modelo experimental de doença oclusiva arterial periférica. *J Vasc Med.* 2008;48(5):1292–1300. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.06.041>.
39. Lee DW, Hong HJ, Roh H, et al. O efeito do polidesoxirribonucleotídeo na sobrevivência de retalhos cutâneos de ratos isquêmicos. *Ann Plast Surg.* 2015;75(1):84–90. <https://doi.org/10.1097/SAP.000000000000053>.
40. Lee WJ, Jo SY, Lee MH, et al. O efeito do MCP-1/CCR2 na proliferação e senescência de células constituintes epidérmicas no lentigo solar. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6): 948. <https://doi.org/10.3390/ijms17060948>.
41. Noh TK, Chung BY, Kim SY, et al. Novas propriedades anti-melanogênese do polidesoxirribonucleotídeo, um popular estimulador da cicatrização de feridas. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(9):1448. <https://doi.org/10.3390/ijms17091448>.
42. Cole MA, Quan T, Voorhees JJ, et al. Regulação da matriz extracelular da função dos fibroblastos: redefinindo nossa perspectiva sobre o envelhecimento da pele. *Sinal comum de célula J.* 2018;12(1): 35–43. <https://doi.org/10.1007/s12079-018-0459-1>.
43. Arseni L, Lombardi A, Orioli D. Da estrutura ao fenótipo: impacto das alterações do colágeno na saúde humana. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1407. <https://doi.org/10.3390/ijms19051407>.
44. Edgar S, Hopley B, Genovese L, et al. Efeitos de peptídeos bioativos derivados de colágeno e compostos antioxidantes naturais na proliferação e síntese de proteínas da matriz por cultura de fibroblastos dérmicos humanos normais. *Representante Científico.* 2018;8(1), 10474. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28492-w>.
45. Ishii T, Asuwa N. Degradação de colágeno e elastina por metaloproteinases de matriz e inibidores teciduais de metaloproteinases de matriz na dissecação aórtica. *Hum Pathol.* 2000; 31(6):640–646. <https://doi.org/10.1053/hupa.2000.7642>.
46. Mora Huertas AC, Schmelzer CE, Hoehenwarter W, et al. Informações em nível molecular sobre os processos de envelhecimento da elastina da pele. *Bioquímica.* 2016;128–129:163–173. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.08.010>.
47. Kim MK, Lee DH, Lee S, et al. Danos ao DNA induzidos por UV e modificação de histonas podem envolver a transcrição do gene MMP-1 na pele humana Vivo. *J Dermatol Sci.* 2014; 73(2):169–171. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.10.004>.
48. Bhat YJ, Saqib NU, Latif I, et al. Perda de cabelo de padrão feminino - uma atualização. *Dermatol Indiano Online J.* 2020;11(4):493–501. [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_334\\_19](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_334_19).
49. Gupta M, Mysore V. Classificações de queda de cabelo padronizada: uma revisão. *Cirurgia Estética J Cutan.* 2016;9(1):3–12. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.178536>.
50. Cho S, Zheng Z, Kang J, et al. Eficácia terapêutica da energia do laser de túlio fracionado de 1.927 nm e polidesoxirribonucleotídeo na queda de cabelo padrão. *Lasers médicos.* 2016; 5(1):22–28. <https://doi.org/10.25289/ml.2016.5.1.22>.
51. Choi Y, Cho S, Kim Y, et al. Melhoria do envelhecimento do cabelo durante um tratamento de queda de cabelo de padrão masculino usando energia de laser de túlio fracionado de 1.927 nm e injeções de polidesoxirribonucleotídeo. *Lasers médicos.* 2017;6(1):37–40. <https://doi.org/10.25289/ml.2017.6.1.37>.
52. Lee SH, Zheng Z, Kang JS, et al. Eficácia terapêutica do plasma rico em plaquetas autólogo e polidesoxirribonucleotídeo na queda de cabelo feminina. *Regeneração de reparo de feridas.* 2015;23(1):30–36. <https://doi.org/10.1111/wrr.12250>.
53. Sorrell JM, Caplan AI. Heterogeneidade dos fibroblastos: mais do que superficial. *J Cell Sci.* 2004; 117(Pt 5):667–675. <https://doi.org/10.1242/jcs.01005>.
54. Cavallini M, De Luca C, Prússia G, et al. PN-HPT® (Tecnologia Altamente Purificada de Polinucleotídeos) no rejuvenescimento do terço médio facial. *Explorando o potencial. J Cosmet Dermatol.* 2022;21(2):615–624. <https://doi.org/10.1111/jocd.14578>.
55. Guizzardi S, Uggeri J, Belletti S, et al. O hialuronato aumenta o efeito dos polinucleotídeos em fibroblastos humanos cultivados. *J Cosmet Dermatol Sci Appl.* 2013;124–128. <https://doi.org/10.4236/jcdsa.2013.31019>, 03|01.
56. Arora G, Arora S, Sadoughifar R, et al. Biorevitalização da pele com skin boosters: conceitos, variáveis e limitações. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(8): 2458–2462. <https://doi.org/10.1111/jocd.13871>.
57. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. Os papéis da vitamina C na saúde da pele. *Nutrientes.* 2017;9(8):866. <https://doi.org/10.3390/nu9080866>.
58. Zucchi A, Cai T, Cavallini G, et al. Líquen escleroso genital em pacientes do sexo masculino: um novo tratamento com polidesoxirribonucleotídeo. *Urol Internacional.* 2016;97(1):98–103. <https://doi.org/10.1159/000443184>.
59. Galeano M, Bitto A, Altavilla D, et al. O polidesoxirribonucleotídeo estimula a angiogênese e a cicatrização de feridas em camundongos geneticamente diabéticos. *Regeneração de reparo de feridas.* 2008;16(2):208–217. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00361.x>.
60. Squadrino F, Bitto A, Altavilla D, et al. O efeito do PDRN, um receptor A de adenosina2a agonista, na cicatrização de úlceras crônicas do pé diabético: resultados de um ensaio clínico. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):E746–E753. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3569>.
61. Parque KY, Seok J, Rho NK, et al. Preenchimento polinucleotídico de cadeia longa para rejuvenescimento da pele: eficácia e complicações em cinco pacientes. *Dermatol Ther.* 2016;29(1):37–40. <https://doi.org/10.1111/dth.12299>.
62. Kim JK, Chung JY. Eficácia da injeção de polidesoxirribonucleotídeo versus injeção de solução salina normal para tratamento de fascite plantar crônica: um ensaio clínico prospectivo randomizado. *Int Orthop.* 2015;39(7):1329–1334. <https://doi.org/10.1007/s00264-015-2772-0>.
63. Valdatta L, Thione A, Mortarino C, et al. Avaliação da eficácia de polidesoxirribonucleotídeos no processo de cicatrização de áreas doadoras de enxerto de pele autólogo: estudo piloto. *Opinião Curr Med Res.* 2004;20(3):403–408. <https://doi.org/10.1185/030079904125003116>.
64. Strnadova K, Sandera V, Dvorankova B, et al. Envelhecimento cutâneo: a perspectiva dérmica. *Clin Dermatol.* 2019;37(4):326–335. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.04.005>.
65. Bos JD, Meinardi MM. A regra dos 500 Dalton para a penetração de compostos químicos e drogas na pele. *Exp Dermatol.* 2000;9(3):165–169. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2000.009003165.x>.