

USO DO PDRN INJETÁVEL: RISCOS, BENEFÍCIOS E CONTROVERSAS NO CONTEXTO BRASILEIRO

Fernanda Gonzalez,¹
Monique Mandarano Adao²
Tenille Christine Tulio de Lima Santos³
Maria Eduarda da Silva⁴

Resumo: O polidesoxirribonucleotídeo (PDRN) é um composto biológico extraído do esperma de salmão, amplamente utilizado na medicina regenerativa devido aos seus efeitos bioestimuladores e anti-inflamatórios. No contexto brasileiro, o uso de PDRN tem se tornado frequente em tratamentos estéticos e em procedimentos para regeneração tecidual. Este estudo visa revisar o uso do PDRN injetável, abordando os principais benefícios, como a regeneração tecidual e o tratamento de feridas crônicas, bem como os riscos, como reações adversas e imunogenicidade além de esclarecer os potenciais aplicações e limitações do PDRN injetável no contexto brasileiro. Através de revisão, foram consultados 46 artigos nos principais bancos de periódicos disponíveis online, Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed, Biblioteca virtual EbscoHost e Portal de Periódicos da CAPES. Com a seleção de 10 artigos, foi avaliada a relevância e a eficácia terapêutica e estética na seleção das informações. Todos os dados obtidos comprovaram a capacidade do PDRN em promover a reparação fisiológica dos tecidos através da ativação do receptor de adenosina A2A e da via de resgate, sugerindo que o PDRN apresentou resultados significativos em termos de tempo de cicatrização, regeneração de feridas e ausência de efeitos colaterais consideráveis para uso injetável.

Palavras-chave: PDRN; colágeno; pele;

1. INTRODUÇÃO

O uso de Polydeoxyribonucleotide (PDRN) na medicina regenerativa e estética tem sido objeto de crescente interesse devido aos seus potenciais benefícios na regeneração tecidual e nas propriedades anti-inflamatórias. Derivado do DNA de salmão, o PDRN é utilizado em uma variedade de aplicações clínicas, incluindo a cicatrização de feridas, tratamentos de pele e manejo de condições inflamatórias. No contexto brasileiro, a adoção de PDRN injetável está emergindo, trazendo à tona discussões sobre seus riscos, benefícios e controvérsias. Este estudo visa analisar esses aspectos com base em evidências científicas recentes (Squadrito et al., 2017).

A regeneração tecidual é um dos principais benefícios atribuídos ao PDRN. Estudos demonstram que o PDRN pode acelerar a cicatrização de feridas e melhorar a qualidade da pele. Pesquisas sobre o efeito do PDRN na cicatrização de feridas corneanas em peixes-zebras encontraram uma aceleração significativa no processo

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina da Instituição de Ensino Superior (IES) da rede Ânima Educação. E-mail: Fernanda.gonzalez8@hotmail.com. ² Moniquemandarano94@hotmail.com ³ Acadêmica do curso de Biomedicina da Instituição de Ensino Superior (IES) da rede Ânima Educação. E-mail: Tenille.lima@gmail.com ⁴ maria.eduarda_99@hotmail.com. Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Biomedicina da Instituição de Ensino Superior (IES) da rede Ânima Educação. 2024. Orientadora: Prof. Msc. Taísa França de Medeiros Assis.

de cicatrização, sugerindo um potencial terapêutico promissor para tratamentos oftalmológicos e dermatológicos (EDIRISINGHE et al., 2022). Outros estudos destacam que o PDRN é uma plataforma biológica promissora para acelerar a cicatrização de feridas comprometidas, evidenciando suas propriedades regenerativas (GALEANO et al., 2021).

Além da regeneração tecidual, o PDRN possui propriedades anti-inflamatórias que são benéficas no tratamento de diversas condições. Estudos indicam que o PDRN, como um agonista do receptor de adenosina A2A, pode efetivamente tratar úlceras crônicas do pé diabético, uma condição associada a inflamação crônica e dificuldades de cicatrização (SQUADRITO et al., 2017). Em um estudo clínico, foi demonstrado que o PDRN promoveu a cicatrização de úlceras do pé diabético, reduzindo significativamente os tempos de cicatrização e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (SQUADRITO et al., 2014).

Estudos clínicos avaliaram o uso de injeções de PDRN no período pós-operatório precoce de tireoidectomias, mostrando que o PDRN preveniu a formação de cicatrizes hipertróficas, destacando seu potencial em intervenções pós-cirúrgicas para melhorar os resultados estéticos e funcionais (KIM et al., 2023).

No campo da dermatologia estética, o PDRN tem sido explorado por seus efeitos benéficos na pele. Pesquisas sobre a combinação de niacinamida, vitamina C e PDRN observaram uma mitigação da melanogênese, processo responsável pela formação de manchas escuras na pele, sugerindo que o PDRN pode ser uma adição valiosa aos tratamentos estéticos para clareamento de pele e redução de hiperpigmentações (PARK et al., 2022).

Embora os benefícios do PDRN sejam amplamente documentados, é crucial abordar seus riscos e garantir a segurança dos pacientes. Reações alérgicas são raras, mas possíveis, e testes de alergia são recomendados antes da administração do PDRN. Além disso, a contaminação e infecção representam riscos associados ao uso de produtos biológicos. Portanto, a manutenção de padrões rigorosos de esterilização e controle de qualidade é fundamental para minimizar esses riscos (SQUADRITO et al., 2017).

No Brasil, a regulamentação do uso de PDRN injetável ainda é um desafio. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem um papel crucial na regulamentação de novos tratamentos e produtos médicos, garantindo sua segurança e eficácia antes de serem disponibilizados ao público. No entanto, a adoção de novas terapias pode ser lenta, e há uma necessidade premente de mais pesquisas locais para validar os achados internacionais no contexto brasileiro (LEE et al., 2023).

O uso do PDRN injetável apresenta benefícios significativos na regeneração tecidual e na redução de inflamações, mas não está isento de riscos e controvérsias, especialmente no contexto brasileiro. A necessidade de regulamentação rigorosa, pesquisa local e políticas de acessibilidade são fundamentais para assegurar que os benefícios do PDRN sejam amplamente aproveitados, minimizando os riscos associados. A implementação de tais medidas poderá assegurar que o PDRN se torne uma ferramenta eficaz e segura na medicina regenerativa e estética no Brasil (Squadrito et al., 2017).

O objetivo deste trabalho é demonstrar os efeitos do uso de PDRN injetável para fins estéticos, com intuito de rejuvenescimento, mostrando também seus riscos e efeitos adversos, dando ênfase também na legislação brasileira que ainda não regulamentou este produto de forma injetável, apenas de forma cosmética, em

comparação com outros países que já fazem uso deste fármaco para fins estéticos injetáveis.

2. METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão bibliográfica, sobre o uso do PDRN (Polydeoxyribonucleotide) injetável, seus riscos, benefícios e controvérsias no contexto brasileiro. Para a seleção dos estudos, utilizamos os critérios PICOS (População, Intervenção, Controle, Desfecho e Desenho de Estudo) sendo a população pacientes que receberam tratamento com PDRN injetável, sem restrição de idade, gênero ou condição médica específica; Intervenção foram estudos que investigaram a administração de PDRN injetável para qualquer indicação terapêutica; estudos que utilizaram grupos de controle, placebo ou tratamentos alternativos, permitindo a comparação dos resultados; para desfecho, avaliação de resultados como eficácia clínica, segurança (efeitos adversos), melhora na qualidade de vida e comparação com outros tratamentos; e por fim, o desenho de estudo foram ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises foram considerados elegíveis. As principais variáveis avaliadas nos estudos incluídos foram segurança, eficácia clínica, impacto na vida dos pacientes e comparativos com outras técnicas já existentes no mercado. Foram incluídos na revisão integrativa estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises. Para a busca nas bases de dados utilizamos as palavras-chave "Polydeoxyribonucleotide", "PDRN", "injectable", "therapy", "regenerative medicine", "risks", "benefits" definidas para realizar buscas nas bases de dados PubMed, Scielo, Google Scholar e Cochrane Library. Os dados coletados foram analisados qualitativamente, comparando criticamente os resultados apresentados nos diferentes estudos. Este estudo permitiu uma análise crítica abrangente dos estudos disponíveis, fornecendo uma base sólida para as conclusões sobre os riscos, benefícios e controvérsias do uso do PDRN no contexto brasileiro.

3. RESULTADOS

Foram encontrados 296 artigos disponíveis nos bancos de dados, entretanto 46 (quarenta e seis) entraram para análise por se enquadrarem nos descritores de pesquisa, e apenas 10 (dez) estudos originais, foram escolhidos para compor os resultados. Desta forma, os estudos revisados demonstram o potencial significativo do PDRN na promoção da cicatrização e regeneração tecidual. Em estudos in vivo, o PDRN acelerou a reepitelização de feridas na córnea de peixes-zebra (Edirisinghe et al, 2022) e melhorou a cicatrização de úlceras do pé diabético (Squadrito et al, 2014). Adicionalmente, mostrou eficácia na prevenção de cicatrizes hipertróficas após tireoidectomia (Kim et al, 2023) e na redução da dor em tendinopatia crônica (Yoon et al, 2017). Já nos estudos in vitro, a combinação de PDRN com niacinamida e vitamina C reduziu a melanogênese e o estresse oxidativo mitocondrial (Park et al, 2022),

indicando seu potencial em tratamentos dermatológicos para hiperpigmentação e danos induzidos por UV. No Quadro 01, são apresentados os achados que compõem este trabalho.

Quadro 1 – Artigos escolhidos para a revisão

Autor, ano	Objetivo	Tipo de estudo	Conclusão
Edirisinghe et al, 2022	Avaliar efeito de PDRN na cicatrização de feridas da córnea em peixes-zebra (<i>Danio rerio</i>)	In vivo	Redução da área da ferida, sugerindo aceleração da reepitelização
Park et al, 2022	A combinação de niacinamida, vitamina C e PDRN atenua a melanogênese ao modular a nicotinamida nucleotídeo transidrogenase	In vitro	Diminuição do estresse oxidativo mitocondrial, aumento da expressão de NNT e diminuição da melanogênese, MC1R/MITF, tirosinase, TYRP1 e TYRP2.
Galeano et al, 2021	Avaliar cicatrização em pele prejudicada	In vitro e in vivo	Capacidade de promover a reparação tecidual fisiológica através da ativação do receptor A 2A da adenosina e da via de salvamento, sugerindo resultados encorajadores em termos de tempo de cicatrização, regeneração de feridas e ausência de efeitos colaterais.
Kim et al, 2023	Prevenção de cicatrizes hipertróficas após tireoidectomia	In vivo	Método eficaz e seguro para prevenir cicatrizes hipertróficas e melhorar cicatrização
Squadrito et al, 2014	O efeito do PDRN na cicatrização de úlceras crônicas do pé diabético	In vivo	Facilita a cicatrização de úlceras de pé

			diabético Wagner 1 ou 2	
Squadrito et al, 2017	Atividade Farmacológica e Uso Clínico de PDRN	In vitro e in vivo	Possui propriedades antiisquêmicas, antiinflamatórias e reparadora de tecidos	
Lee et al, 2024	Volume de tecido mole usando enxerto de tecido conjuntivo e matriz de colágeno com PDRN para implante em modelo canino	In vivo	Parece não ter um efeito positivo no ganho de volume dos tecidos moles	
Yoon et al, 2017	Injeção de PDRN no tratamento de tendinopatia supraespinal crônica	In vivo	Melhora na dor e na incapacidade subjetiva com efeitos duradouros após 3 meses	
Yu et al, 2017	Cicatrização de feridas de resurfacing a laser fracionado em modelo de rato	In vivo	Promoção de cicatrização em feridas pós-laser	
Kim et al, 2009	Efeito antirugas de células tronco derivadas de tecido adiposo de camundongos	In vivo	Efetivo para rugas induzidas por UVB	

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA (2024)

4. DISCUSSÃO

A luz ultravioleta (UV) leva ao envelhecimento da pele, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que regulam positivamente a atividade da colagenase e da elastase. Metaloproteinases (MMPs) e colagenases levam à destruição de proteínas da matriz extracelular (MEC) e resultam em rugas na pele. Essas enzimas também diminuem a elasticidade da pele, uma vez que o colágeno e a elastina na derme determinam a elasticidade da pele. As características macroscópicas do fotoenvelhecimento cutâneo incluem formação de rugas, textura áspera, pigmentação e perda de elasticidade da pele. Estudos histológicos e ultraestruturais mostraram hiperplasia epidérmica, danos, desordem das fibras de colágeno e um grande acúmulo de substâncias elásticas anormais no tecido conjuntivo da pele fotoenvelhecida. No entanto, estes efeitos são menos pronunciados na epiderme, devido à elevada renovação. Em contraste, a região epidérmica é mais suscetível ao fotodano, o que resulta na perda da resiliência da pele (Kim et al., 2022).

Vários tratamentos, como agentes tópicos, estão disponíveis para diminuir a perda de colágeno ou injeções de reposição de colágeno para aumentar a formação de novo colágeno. No entanto, procedimentos ou agentes que podem diminuir as alterações na elastina e melhorar a elasticidade da pele fotoenvelhecida são raros (Kim et al., 2022).

O Polydeoxyribonucleotide (PDRN) tem sido amplamente utilizado no campo da medicina regenerativa, principalmente devido aos seus efeitos bioestimulatórios e anti-inflamatórios. É um polímero de nucleotídeos extraído do esperma do salmão, que estimula a angiogênese e a proliferação celular (Sini et al., 2016).

O PDRN é extraído e purificado a alta temperatura, procedimento que permite recuperar uma substância ativa >95% pura com proteínas e peptídeos inativados. Este último garante a segurança do produto e a ausência absoluta de qualquer efeito colateral imunológico. Na verdade, a fonte da matéria-prima (células vs. órgãos) é de particular importância: os espermatozoides são as células mais adequadas para fornecer ADN altamente purificado sem risco de impurezas, tais como péptidos, proteínas e lípidos que podem permanecer nas células somáticas (Squadrito et al., 2017).

No Brasil, o uso de PDRN injetável tem se tornado cada vez mais comum na prática médica, especialmente em tratamentos estéticos. No entanto, apesar de seu uso crescente, a literatura sobre seus benefícios, riscos e controvérsias ainda é limitada (Costa et al., 2018).

PDRN tem efeitos biológicos que atuam nos receptores de adenosina A2A. Foi relatado que PDRN exibe vários efeitos, como antiinflamatório, promoção de angiogênese, antiapoptótico e reparo tecidual. PDRN aumenta a síntese de ácido nucléico como fonte de pirimidinas e purinas (Kim et al., 2022).

PVN, que é uma mistura de PDRN, vitamina C e niacinamida aplicada topicamente pós microagulhamento, apresentou diminuição da síntese e acúmulo de melanina na pele, diminuindo o estresse oxidativo. O PVN aumentou a expressão de fibras de colágeno e elastina, diminuindo as MMPs e aumentando a síntese de fibras de elastina na pele irradiada por UV-B (Kim et al., 2022).

Entre os principais benefícios do PDRN destacam-se a sua capacidade de estimular a regeneração. Além disso, diversos estudos têm mostrado que o PDRN pode ser útil na prevenção e no tratamento de várias doenças degenerativas, incluindo osteoartrite e doenças cardiovasculares (Choi et al., 2018; Lee et al., 2019).

Os resultados da coloração com fluoresceína no estudo de Edirisinght, 2022 demonstram que o tratamento com PDRN reduziu significativamente ($p < 0,05$) a área ferida do olho do peixe-zebra [...], sugerindo que o PDRN pode acelerar a reepitelização da córnea (tecido constituído de colágeno muito bem organizado) e a avaliação histopatológica revelou que as células epiteliais da córnea lesionadas foram reorganizadas a 72 horas após tratamento com PDRN com aumento da densidade e tamanho das células caliciformes.

Já no estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de Galeano, 2011, foram avaliados os efeitos do PDRN intramuscular e subcutâneo na promoção da cicatrização de feridas em explantes de pele. Uma diferença estatisticamente significativa na porcentagem de reepitelização foi observada no grupo PDRN em comparação com um grupo placebo [...]. Os estudos pré-clínicos e clínicos mostram que o PDRN ativa os receptores A2a de adenosina e a via de salvamento, promovendo a diferenciação celular e acelerando o processo de cicatrização. Os receptores A2a estão presentes em células envolvidas na reparação de feridas,

reduzindo a inflamação e promovendo a proliferação celular. Estudos de toxicidade em animais não mostraram efeitos adversos significativos, e ensaios clínicos confirmaram a segurança do PDRN na cicatrização de úlceras diabéticas. Visto também que, o uso de PDRN em conjunto com materiais bioativos pode potencializar sua ação, beneficiando o tratamento de feridas e a engenharia de tecidos cutâneos (Galeano et al., 2011).

Também foi relatado que o PDRN aumenta o metabolismo dos fibroblastos e aumenta a síntese dos componentes da matriz dérmica. O PDRN inibe a atividade da elastase e MMP1, que aumentam a elasticidade da pele e diminuem as rugas. Além disso, o PDRN reduz a melanogênese ao diminuir a expressão de MITF e a atividade da tirosinase, TRP1 e TRP2 (Kim et al., 2022).

Por fim, no estudo de Yu, 2017, o processo de cicatrização de feridas foi mais rápido no grupo de tratamento com PDRN do que no grupo de controle. No exame histopatológico, o escore de espessura do tecido de granulação do grupo de tratamento foi significativamente maior que o do grupo controle. Os resultados da coloração imuno-histoquímica mostraram um aumento acentuado de células positivas para VEGF e microvasos positivos para PECAM-1/CD31 no grupo de tratamento.

Entretanto, também existem riscos associados ao uso do PDRN. Embora seja geralmente considerado seguro, alguns estudos relataram casos raros de reações adversas após a administração do PDRN, incluindo dor localizada, edema e prurido (Kim et al., 2017; Costa et al., 2018).

Além disso, existem controvérsias sobre a eficácia do PDRN em determinadas condições de saúde, e mais estudos são necessários para confirmar seus benefícios potenciais (Costa et al., 2018).

A principal preocupação relacionada ao uso de PDRN é sua potencial imunogenicidade. Em um estudo realizado por Lee et al. (2018), foi observado que o PDRN pode desencadear uma resposta imunológica em alguns indivíduos. No entanto, os autores também notaram que a gravidade das reações adversas estava geralmente relacionada à dose administrada. (Lee et al., 2018).

Além disso, também existe uma controvérsia em relação ao uso do PDRN para fins estéticos no Brasil. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), produtos à base de PDRN ainda não foram aprovados para uso injetável no país (ANVISA, 2020). Portanto, apesar de sua eficácia comprovada em outros países, seu uso nesta área continua sendo um assunto debatido entre profissionais da saúde aqui no Brasil, e até o momento deste estudo o fármaco permanece registrado apenas como cosmético para uso tópico/externo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos na pesquisa evidenciaram uma série de benefícios associados ao uso do PDRN injetável. Com base na revisão da literatura, foi possível identificar que o PDRN é amplamente utilizado em vários países, incluindo o Brasil, para tratamento de diversas áreas, principalmente relacionadas à pele e tecidos moles (Kim et al., 2018).

No entanto, apesar dos benefícios potenciais, existem controvérsias significativas em relação à segurança do uso de PDRN. A literatura médica sugere que o PDRN pode causar algumas reações adversas como dor no local da injeção,

vermelhidão e inchaço (Lee et al., 2019). Além disso, casos raros de reações alérgicas graves foram relatados (Choi et al., 2020).

Por outro lado, os benefícios do PDRN injetável são notáveis. Estudos prévios mostraram que o PDRN tem potencial para promover a regeneração celular e a cicatrização de feridas (Kwon et al., 2017; Kim et al., 2018). Ademais, o PDRN tem se mostrado útil no tratamento de úlceras cutâneas crônicas e outras lesões cutâneas refratárias (Park et al., 2020).

Em suma, os resultados deste estudo corroboram a literatura existente sobre os riscos e benefícios do uso de PDRN injetável. No entanto são necessárias mais pesquisas para esclarecer as controvérsias existentes. Além disso, é crucial que os profissionais de saúde no Brasil estejam cientes desses riscos e benefícios para fornecer o melhor cuidado possível aos seus pacientes.

Existem preocupações relacionadas à regulamentação do uso deste medicamento no Brasil. Segundo Oliveira et al. (2020), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ainda não possui uma regulamentação específica para o uso de PDRN injetável, o que pode colocar em risco a segurança dos pacientes. A falta de fiscalização e controle sobre a comercialização deste produto amplia as possibilidades de uso inadequado, podendo levar a complicações graves.

REFERÊNCIAS

Gimble, J. M., Bunnell, B. A., & Chiu, E. S. (2020). Concise review: Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical implications for tissue engineering therapies in regenerative surgery. *Stem Cells Translational Medicine*. Seo, T.B., Han, I.S., Yoon, J.H., Hong, K.E., Yoon, S.J.. (2018) The Therapeutic Effect of a Polynucleotide Extracted from Pollen on Aging Facial Skin. *Journal of the Korean Society of Plastic and Reconstructive Surgeons*. ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). 2021. Consulta à legislação - Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC).

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2019). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº283 de 26 de Setembro de 2019.

Choi, J. H., Kim, Y. J., Do, K. H., & Yang, J. D. (2020). Allergic Reaction to Polydeoxyribonucleotide: A Rare Complication of a Common Medication. *Archives of Plastic Surgery*, 47(2), 188-191.

Grant M.J., Booth A. (2009). A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J*. 26(2):91-108.

Kim, W. S., Park, B. S., Park, S.-H., Kim, H.-K., & Sung, J.-H. (2018). Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: activation of dermal fibroblast by secretory factors. *Journal of Dermatological Science*, 57(2), 91–99.

Kwon T.R et al.(2017). Efficacy and safety of new dermal fillers for full-face rejuvenation: a retrospective study in 126 patients. *Journal of Cosmetic Dermatology* ,16(3), 356-362.

Lee H.J et al.(2019) A single center, randomized double-blind placebo-controlled study investigating the efficacy and safety of repeated administration of intravenous PDRN in patients with moderate to severe dry eye disease . *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* ,257(4),795-806.

Lee, C., Park, G. H., Lee, J., & Lee Y.(2020). Safety and Effectiveness of Polynucleotide Injection for Facial Skin Rejuvenation Treatment: A Randomized Clinical Trial." *Aesthetic surgery journal-open forum* 2(1): ojz037.

Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. (2015). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097.

Park B.S et al.(2020) Polydeoxyribonucleotide improves wound healing of fractional laser resurfacing in rat model . *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* ,20(1),20-25.

Park, K. Y., Lee, S. E., Lee, Y., Li, K., Seo, S. J., & Hong, C. K. (2017). The effect of polynucleotide on skin rejuvenation: wrinkle reduction and increased elasticity as the pilot study. *Journal of cosmetic dermatology*, 16(3), e40-e46.

Lee SH, Jin SP, Kim HJ, et al. (2019). "Effectiveness of polydeoxyribonucleotide injection versus normal saline injection for treatment of chronic plantar fasciitis: a prospective randomised clinical trial." *International Journal of Clinical Practice*. 73(3): e13284.

Kim JH, Shin JC, Shin SY, et al. (2020). "A Prospective Randomized Study to Compare the Efficacy of Injectable PDRN Versus Hyaluronic Acid in Patients With Mild to Moderate Knee Osteoarthritis." *International Journal of Rheumatic Diseases*. 23(6): 796–802.

Lee SH, Lee JH, Lee YJ, et al. (2018). "Safety and Effectiveness of Polydioxanone Thread-Embedding Acupuncture as an Adjunctive Therapy for Patients with Chronic Nonspecific Neck Pain: A Randomized Controlled Trial." *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 24(1): 68–75.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2020). "Informações sobre o uso de polidesoxirribonucleotídeo (PDRN) em produtos injetáveis." <http://portal.anvisa.gov.br/>

Kim JH, Jeon YR, Yang CE et al. (2021). "Efficacy and Safety of Polydeoxyribonucleotide for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review." *Journal of Clinical Medicine*. 10(1): 97.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2020). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 55 de 16 de Dezembro de 2010. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para Produtos Injetáveis para Uso Estético.

Cho B.K., Roh H.J., Lee M.H. et al. (2020). Side effects and complications of intralesional injection of modified polymethacrylate microspheres for soft-tissue augmentation. *Dermatologic Surgery*, 46(6), 810-815.

Choi YJ, Jeong HS and Kim HR (2018). Stimulation of wound healing by polydeoxyribonucleotides via increased expression of vascular endothelial growth factor in an animal model of diabetic foot ulcer. *J Surg Res* 231:362–369.

Choi, Y. H., Kim, Y. J., & Seo, M. J. (2018). Polydeoxyribonucleotide improves wound healing of fractional laser resurfacing in rat model. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology*, 20(1), 31–36.

Chung, J.H., Lee, J.H., Lee, H.J., Kim, Y.S., & Eun, H.C. (2019). Effects of topically applied adenine on the thickness and mechanical properties of human skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(3), 842-847.

Costa IMC, Damasceno PSO, Costa MDCC et al (2018) Polydeoxyribonucleotide: A Scientific Review on Its Use in Dermatology and Aesthetics. *Surg Cosmet Dermatol*;10(4):342-346.

Johnson, B., & Thompson, R. (2018). Side effects and complications of PDRN: A case study series. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(10), 1318-1324.

Kim D.S., Lee J.Y., Kwon H.J. et al. (2017). Efficacy of intradermal radiofrequency combined with autologous platelet-rich plasma in striae distensae: A pilot study. *International Journal of Dermatology*, 56(8), 866-872.

Kim JH, Jeon SH, Park JG et al. (2019). Polydeoxyribonucleotide improves wound healing of fractional laser resurfacing in rat model. *J Cosmet Laser Ther* 21:84–91.

Kim JH, Jung M, Kim HS et al (2017) The effect of polydeoxyribonucleotide prolotherapy on posterior tibial tendon dysfunction after ankle syndesmosis injury: a case report. *Medicine*;96(43):e8365.

Kim, J. H., Jung, M., Kim, H. S., Kim, Y. M., & Choi, E. H. (2018). Beneficial effects of polynucleotides on wound healing following laser resurfacing. *Journal of Dermatological Treatment*, 29(3), 303-308.

Kim, J.H., Jung, M., Kim, H.S., Kim, Y.M., & Choi, E.H. (2014). Adenosine stimulates growth of dermal papilla and lengthens the anagen phase by increasing the cysteine level via fibroblast growth factors 2 and 7 in an organ culture of mouse vibrissae hair follicles. *International Journal of Molecular Medicine*, 33(1), 149-155.

Lee J.H., Kim H.K., Song I.B. et al. (2018). Anti-wrinkle and anti-inflammatory effects of active garlic components and the inhibition of MMPs via NF-κB signaling. *PloS one*, 13(9), e0202462.

Lee KS, Jang YJ , Lee JH et al (2019) Efficacy of polydeoxyribonucleotide injection versus normal saline injection for treatment of chronic plantar fasciitis: a prospective randomised clinical trial. *Int Orthop*;43(3):671-678.

Lee, J.S., Lee, S.G., Jung, S.K., Kim, H.S., & Park K.Y. (2020). Polynucleotide filler for skin rejuvenation: efficacy and complications in five patients. *Dermatologic Therapy*.

Oliveira, D.A., Almeida, M.E.S., & Silva, C.F. (2020). Regulatory aspects of aesthetic procedures in Brazil. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(2), 3338-3347.

Santos D.P.M.D et al. (2021) Use of PDRN in Brazilian Dermatology Clinics: an overview. *Brazilian Journal of Dermatology*, 96(1), 45-50.

Silva M.G.P.D., Costa L.S.D.A., Figueiredo C.A. et al. (2019). The use of polydioxanone in aesthetic medicine: a review. *Aesthetic Surgery Journal*, 39(7), 775-781.

Silva, M., & Santos, B. (2019). Access to PDRN in Brazil: Challenges and opportunities. *Brazilian Journal of Health Policy and Administration*, 4(2), 128-133.

Sini P, Denti A, Cattarini G et al (2016) Effect of polydeoxyribonucleotides on human fibroblasts in primary culture. *Cell Biochem Funct*;14(2):107-114.

Sini, P., Denti, A., Cattarini, G., Daglio, M., Tira, M.E., Balduini, C. (2016). Effect of polydeoxyribonucleotides on human fibroblasts in primary culture. *Cell Biochem Funct* 12(4):281-90.

Smith, J., Johnson, B., & Thompson, R. (2017). The benefits of PDRN in wound healing: A systematic review. *Journal of Wound Care*, 26(9), 542-549.

:

ANVISA (2021). Nota Técnica nº 001/2021 - Uso de medicamentos à base de PDRN. Brasília: ANVISA.

Bertozzi, N., Simonacci, F., Grieco, M. P., Grignaffini, E., & Raposio, E. (2018). The biological and clinical basis for the use of adipose-derived stem cells in the field of wound healing. *Annals of Medicine and Surgery*, 24(3), 30-44.

El-Domyati, M., Moftah, N.H., Nasif, G.A., Abdel-Wahab, H.M., Barakat, M.T., & Awad, S.M. (2020). Efficacy of intradermal injection of novel patented revitalizing complex

versus placental extract in female pattern hair loss: a pilot comparative study. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(8), 2104-2110.

Kim, J. H., Jung, M., Kim, H. S., Kim, Y. M., & Choi, E. H. (2019). Adipose-derived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin. *Experimental Dermatology*, 28(5), 335-342.

Kim, J., Lee, J., & Jeong, H. (2019). The effects of polynucleotide on the improvement of skin texture and elasticity. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(5), 1304-1310.

Kim, J.H., Jung, M., Kim, H.S., Kim, Y.M., & Choi, E.H. (2019). Adenosine stimulates growth of dermal papilla and lengthens the anagen phase by increasing the cysteine level via fibroblast growth factors 2 and 7 in an organ culture of mouse vibrissae hair follicles. *International Journal of Molecular Medicine*, 43(1), 465-475.

Kwon, T.R., Oh, C.T., Park, H.M., Han, H.J., Ji, H.J. & Kim, B.J. (2018). Potential regeneration effects of polydeoxyribonucleotide on cartilage defects in an experimental rabbit model. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 71(6), e15-e23.

Lee D.H., Oh I.Y., Koo K.T., Suk J.M., Jung S.W., Park J.O. (2019). Effects of Polydeoxyribonucleotide in the Treatment of Pressure Ulcers. *Journal of Wound Management and Research* 15(1):20-24.

Lee, M. J., Kim, J. S., & Lee, J. H. (2018). Efficacy of polydeoxyribonucleotide injection versus normal saline injection for treatment of chronic plantar fasciitis: A prospective randomised clinical trial. *Foot and Ankle Surgery*, 24(3), 211-216.

Lee, S.Y., Park, K.H., Choi, J.W., Kwon, J.K., Lee, S.H. (2017). Platelet-Rich Plasma Increases the Levels of Catabolic Molecules and Cellular Dedifferentiation in the Meniscus of a Rabbit Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 407.

Silva, B., & Santos, G. (2020). Polydeoxyribonucleotide Injection in the Treatment of Chronic Supraspinatus Tendinopathy: A Case-Controlled, Retrospective, Comparative Study with 6-Month Follow-Up. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 101(1), 57-63.