

PDRN NA REGENERAÇÃO E NO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: MECANISMOS MOLECULARES, VIA DE RESGATE E INTERFACES COM OS HALLMARKS DO ENVELHECIMENTO

PDRN in Skin Regeneration and Aging: Molecular Mechanisms, Salvage Pathway, and Interfaces with the Hallmarks of Aging

Pdrn en la regeneración y el envejecimiento de la piel: mecanismos moleculares, vía de rescate e interfaces con las características distintivas del envejecimiento

Rafaella Elaine Feitosa Castro.

RESUMO

O **objetivo** do artigo foi fazer uma análise crítica do polidesoxirribonucleotídeo (PDRN), o qual apresenta potencial pró-regenerativo por mecanismos relacionados à sinalização mediada pelo receptor de adenosina A2A, à via de resgate de nucleotídeos, à modulação inflamatória, à angiogênese e à homeostase celular. Esses mecanismos e suas aplicações dermatológicas e estéticas, incluindo envelhecimento cutâneo, reparo tecidual e alterações pigmentares. As evidências apontam interfaces mais consistentes com a inflamação crônica, a disfunção mitocondrial e a comunicação intercelular alterada. Contudo, persistem limitações decorrentes da heterogeneidade metodológica, da diversidade das formulações e do predomínio de evidências pré-clínicas. **Conclui-se** que o PDRN constitui uma estratégia promissora de potencial pró-regenerativo, embora ainda não existem evidências suficientes para afirmar a reversão global dos hallmarks do envelhecimento.

Palavras-chave: PDRN; Regeneração; Envelhecimento da Pele; Receptor de Adenosina A2A.

ABSTRACT

This article **aimed** to critically analyze polydeoxyribonucleotide (PDRN), which exhibits pro-regenerative potential through mechanisms involving adenosine A2A receptor-mediated signaling, the nucleotide salvage pathway, inflammatory modulation, angiogenesis, and cellular homeostasis. These mechanisms and their dermatological and aesthetic applications—including skin aging, tissue repair, and pigmentary disorders—were examined. Evidence points to significant links with chronic inflammation, mitochondrial dysfunction, and altered intercellular communication. However, limitations persist due to methodological heterogeneity, the diversity of formulations, and the predominance of preclinical evidence. It is **concluded** that PDRN represents a promising strategy with pro-regenerative potential, although there is currently insufficient evidence to claim a reversal of the hallmarks of aging.

Keywords: PDRN; Regeneration; Skin Aging; Adenosine A2A Receptor.

SUBMETIDO EM: 05/2026

|

ACEITO EM: 08/2026

|

PUBLICADO EM: 10/2026

RESUMEN

El **objetivo** de este artículo fue realizar un análisis crítico del polidesoxirribonucleótido (PDRN), que posee potencial pro-regenerativo a través de mecanismos relacionados con la señalización mediada por el receptor de adenosina A2A, la vía de rescate de nucleótidos, la modulación inflamatoria, la angiogénesis y la homeostasis celular. Se exploran estos mecanismos y sus aplicaciones dermatológicas y estéticas, incluyendo el envejecimiento cutáneo, la reparación tisular y los cambios pigmentarios. La evidencia apunta a interacciones más consistentes con la inflamación crónica, la disfunción mitocondrial y la alteración de la comunicación intercelular. Sin embargo, persisten limitaciones debido a la heterogeneidad metodológica, la diversidad de formulaciones y el predominio de la evidencia preclínica. Se **concluye** que el PDRN constituye una estrategia prometedora con potencial pro-regenerativo, aunque aún no existe suficiente evidencia para afirmar la reversión global de los signos característicos del envejecimiento.

Palabras clave: PDRN; Regeneración; Envejecimiento cutáneo; Receptor de adenosina A2A.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento constitui um processo biológico progressivo, multifatorial e heterogêneo, marcado pelo acúmulo de alterações moleculares, celulares e teciduais que comprometem a homeostase e a capacidade adaptativa. A formulação dos hallmarks do envelhecimento organizou esse processo em mecanismos interdependentes e, posteriormente, consolidou 12 eixos: instabilidade genômica, atrito telomérico, alterações epigenéticas, perda de proteostase, macroautofagia deficiente, desregulação da sensibilidade a nutrientes, disfunção mitocondrial, senescência celular, exaustão de células-tronco, comunicação intercelular alterada, inflamação crônica e disbiose^{1,2}.

Na pele, esses mecanismos repercutem sobre a renovação epidérmica, a comunicação celular, a matriz extracelular, a resposta inflamatória e a recuperação após lesões e agressões ambientais. Fibroblastos, queratinócitos, melanócitos e células imunes integram um microambiente cuja desorganização progressiva compromete a arquitetura e a função tecidual. Nesse contexto, a senescência celular assume particular relevância por favorecer alterações funcionais e a produção de mediadores capazes de perpetuar a inflamação e a disfunção tecidual³⁻⁶.

A compreensão desses fenômenos exige distinguir regeneração de reparo, cicatrização e bioestimulação. A regeneração pressupõe a restauração organizada da estrutura e da função tecidual, enquanto o reparo pode resultar em remodelamento sem a reprodução integral da arquitetura original. Do mesmo modo, o aumento isolado da síntese de colágeno ou da atividade fibroblástica não comprova regeneração, que depende da integração entre células epiteliais, fibroblastos, células endoteliais, mediadores inflamatórios, fatores de crescimento e matriz extracelular⁴⁻⁸.

Nesse cenário, o polidesoxirribonucleotídeo (PDRN), constituído por uma mistura de fragmentos de DNA de diferentes comprimentos, tem despertado interesse por seus mecanismos associados ao reparo tecidual, à modulação inflamatória, à angiogênese e ao suporte metabólico celular. Dois eixos destacam-se na interpretação de seus efeitos: a sinalização relacionada ao receptor de adenosina A2A e a disponibilização de precursores nucleotídicos reutilizáveis pela via de resgate. Esses mecanismos sustentam um perfil potencialmente pró-regenerativo, sem que efeitos favoráveis sobre cicatrização, vascularização ou proliferação celular possam ser automaticamente equiparados à regeneração completa da pele⁹⁻¹¹.

O receptor A2A integra a família dos receptores de adenosina acoplados à proteína G e participa da regulação de respostas inflamatórias, vasculares e celulares. A degradação do PDRN por nucleases libera nucleotídeos e nucleosídeos que podem contribuir para a sinalização adenosinérgica relacionada ao receptor A2A. Estudos farmacológicos e experimentais sustentam a participação funcional desse eixo nos efeitos atribuídos ao PDRN, incluindo modulação da resposta inflamatória, angiogênese e atividade celular. Em células cutâneas, essa sinalização assume relevância diante da atuação interdependente de queratinócitos,

melanócitos e fibroblastos na manutenção da barreira epidérmica, da pigmentação, da matriz extracelular e da resposta ao dano^{9,12-16}.

Paralelamente, a via de resgate constitui um eixo metabólico central para a ação proposta do PDRN. Diferentemente da síntese de novo, essa via reutiliza bases nitrogenadas e nucleosídeos para recompor o pool intracelular de nucleotídeos. A degradação enzimática do PDRN pode disponibilizar componentes passíveis de reutilização metabólica, aspecto potencialmente relevante em tecidos lesionados, hipóxicos, inflamados ou submetidos a elevada demanda proliferativa. Contudo, esse mecanismo não deve ser interpretado como evidência automática de reparação direta do DNA, reversão da instabilidade genômica ou rejuvenescimento^{1-3,9-11}.

Além desses eixos, estudos experimentais associam o PDRN ao aumento da expressão de VEGF e da angiogênese, à ativação de vias como ERK, ao aumento da biogênese mitocondrial, à inibição de metaloproteinases e à redução da melanogênese. Foram descritas melhora da vascularização, inibição da expressão de MMP-1 e regulação negativa de vias relacionadas a MITF e tirosinase, com consequente redução da síntese de melanina. Esses achados ampliam o interesse por suas aplicações no reparo cutâneo, no envelhecimento e nas alterações pigmentares. Entretanto, a transposição dos resultados para a dermatologia estética requer a análise da hierarquia das evidências, uma vez que os achados obtidos em estudos in vitro e em modelos animais não equivalem necessariamente à eficácia clínica^{10,11,17-19,22,23}.

A aproximação entre os mecanismos atribuídos ao PDRN e os hallmarks do envelhecimento constitui uma hipótese integrativa relevante. A modulação inflamatória apresenta interface plausível com a inflamação crônica; alterações na biogênese e na função mitocondrial podem relacionar-se à disfunção mitocondrial; e modificações na sinalização parácrina e no microambiente tecidual podem dialogar com a comunicação intercelular alterada. Por outro lado, relações com atrito telomérico, alterações epigenéticas, exaustão de células-tronco, desregulação da sensibilidade a nutrientes e disbiose não devem ser presumidas sem evidências específicas. A distinção entre evidência direta, evidência mecanística indireta e plausibilidade biológica é, portanto, indispensável^{1-3,9-11}.

Diante desse contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente os mecanismos moleculares e metabólicos associados ao PDRN na regeneração e no envelhecimento cutâneo, com ênfase na via de resgate, na sinalização relacionada ao receptor A2A e em suas possíveis interfaces com os hallmarks do envelhecimento. Busca-se diferenciar regeneração, reparo, cicatrização e bioestimulação; examinar mecanismos relacionados à inflamação, angiogênese, metabolismo mitocondrial, matriz extracelular e melanogênese; avaliar evidências experimentais e clínicas das aplicações dermatológicas e estéticas; e identificar relações com os hallmarks de acordo com a força das evidências disponíveis.

Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter crítico e integrativo, baseada em estudos originais in vitro, in vivo e clínicos, revisões sistemáticas e artigos mecanísticos pertinentes ao PDRN, à regeneração cutânea e ao envelhecimento. A análise contempla o receptor A2A, a via de resgate, as células cutâneas, a inflamação, a angiogênese, a função mitocondrial, a melanogênese e as hiperpigmentações, como o melasma, considerando os diferentes níveis de evidência clínica e pré-clínica, de inferência mecanística e de plausibilidade biológica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Regeneração cutânea e mecanismos pró-regenerativos do PDRN

Essa distinção é particularmente relevante na estética regenerativa. A bioestimulação pode induzir respostas celulares ou matriciais específicas, mas não constitui sinônimo de regeneração. Queratinócitos participam da renovação epidérmica e da função de barreira; fibroblastos regulam a matriz extracelular; melanócitos integram o sistema pigmentário; células endoteliais sustentam perfusão e neovascularização; e células imunes modulam inflamação e resolução. A regeneração depende, portanto, da coordenação entre esses compartimentos e da recuperação funcional do microambiente tecidual^{5-8,10}.

Nesse contexto, o PDRN tem sido investigado como agente de potencial pró-regenerativo. Constituído por uma mistura heterogênea de fragmentos derivados de DNA, o composto tem sido associado à migração e proliferação celular, angiogênese, modulação inflamatória e melhora de parâmetros de cicatrização. Entretanto, a literatura demonstra predominantemente efeitos sobre processos que favorecem a recuperação tecidual, e não restituição integral da arquitetura cutânea em todos os contextos. Por essa razão, a expressão “potencial pró-regenerativo” é cientificamente mais adequada do que a afirmação de regeneração completa⁰⁹⁻¹¹.

Do ponto de vista farmacobiológico, dois eixos destacam-se na interpretação de seus efeitos: a sinalização relacionada ao receptor de adenosina A2A e a via metabólica de resgate de nucleotídeos. Esses mecanismos podem convergir sobre proliferação celular, modulação inflamatória, expressão de fatores angiogênicos e disponibilidade de componentes necessários à síntese de ácidos nucleicos, constituindo fundamentos centrais para compreender a atuação do PDRN em tecidos lesionados ou funcionalmente comprometidos⁹⁻¹¹.

A sinalização adenosinérgica representa um dos mecanismos mais investigados. O receptor A2A participa da regulação de respostas inflamatórias, vasculares e celulares. Em culturas primárias de fibroblastos cutâneos humanos, polidesoxirribonucleotídeos foram associados ao aumento do crescimento celular, e a redução desse efeito na presença de antagonista do receptor sustentou a participação funcional do eixo A2A. Esses achados são relevantes para a hipótese pró-regenerativa, embora não comprovem que o polímero íntegro atue diretamente como ligante do receptor em todos os contextos biológicos^{12,13}.

A participação do eixo A2A também foi relacionada à angiogênese. Em modelos experimentais de comprometimento vascular e cicatrização prejudicada, o PDRN aumentou a expressão de VEGF, favoreceu formação vascular e melhorou parâmetros de perfusão. Em modelo de oclusão arterial periférica, a administração de antagonista A2A aboliu determinados efeitos, reforçando a participação funcional do receptor. A restauração da microcirculação pode contribuir para oferta de oxigênio e nutrientes e sustentação das células envolvidas na recuperação, mas a angiogênese deve ser interpretada como componente do processo reparativo, e não como prova isolada de regeneração completa^{10,11,13,17,18}.

O segundo eixo central é a via de resgate, mecanismo pelo qual bases nitrogenadas e nucleosídeos são reutilizados na formação de nucleotídeos. Diferentemente da síntese de novo, a via de resgate reaproveita componentes disponíveis para recompor o pool intracelular de nucleotídeos. A hipótese associada ao PDRN propõe que sua degradação enzimática disponibilize componentes purínicos e pirimidínicos reutilizáveis, oferecendo suporte metabólico a células submetidas a elevada demanda biossintética⁹⁻¹¹.

Essa via assume particular relevância em tecidos danificados ou hipóxicos, nos quais a síntese de novo pode estar comprometida. Estudos em fibroblastos indicaram utilização de componentes derivados do PDRN em processos de resgate metabólico, permitindo que bases recuperadas sejam reconvertidas em nucleotídeos e reincorporadas em ácidos nucleicos. Esse mecanismo diferencia o PDRN de uma intervenção exclusivamente bioestimuladora, pois associa sinalização extracelular à disponibilização de precursores reutilizáveis pelo metabolismo celular^{9-11,19}.

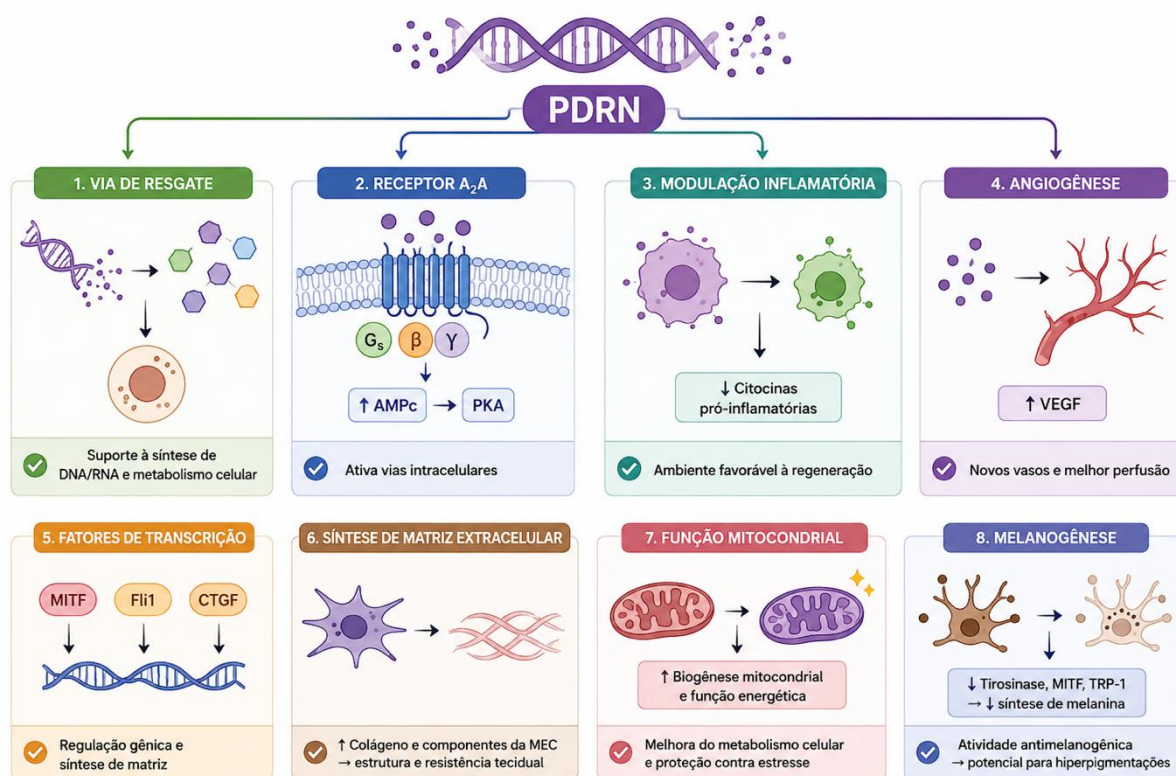
A interpretação desse mecanismo, contudo, exige cautela. A oferta de bases, nucleosídeos ou nucleotídeos não equivale à reparação direta de lesões genômicas nem demonstra reversão da instabilidade genômica. Embora existam dados experimentais em fibroblastos dérmicos expostos à radiação ultravioleta B, inclusive relacionados a fotoprodutos do DNA, esses resultados devem permanecer circunscritos aos modelos estudados e não sustentam alegações de rejuvenescimento genômico ou correção global de mecanismos do envelhecimento^{19,20}.

Os fibroblastos constituem outro componente relevante da resposta ao PDRN. Estudos celulares demonstraram efeitos proliferativos e tróficos, enquanto revisões identificaram associações com atividade celular, colágeno e parâmetros de cicatrização. Entretanto, a ativação fibroblástica não deve ser interpretada linearmente como regeneração: a qualidade e a organização da matriz, o equilíbrio entre síntese e degradação e a duração da resposta são essenciais, pois mecanismos pró-colagênicos excessivos ou persistentes podem assumir significado fibrótico^{10-12,15,16}.

A modulação inflamatória também integra o perfil pró-regenerativo atribuído ao PDRN. Embora a inflamação seja necessária à resposta inicial ao dano, sua persistência pode intensificar o estresse oxidativo e comprometer a progressão para as fases proliferativa e de remodelamento. A ativação funcional do eixo A2A tem sido relacionada à redução de mediadores pró-inflamatórios em diferentes modelos, sugerindo que o benefício potencial decorra da modulação de um microambiente inflamatório persistente, e não da supressão indiscriminada da resposta imune^{9-11,21}.

A integração desses mecanismos permite compreender o PDRN como estratégia de potencial pró-regenerativo. A via de resgate oferece suporte metabólico por reutilização de precursores nucleotídicos; o eixo A2A participa de respostas inflamatórias, vasculares e celulares; a indução de VEGF pode favorecer angiogênese; e os efeitos sobre fibroblastos e matriz extracelular podem contribuir para o remodelamento. Essa convergência é biologicamente mais abrangente do que uma intervenção restrita à indução de colágeno, embora permaneça necessário distinguir potencial pró-regenerativo de comprovação de regeneração completa^{9-11,17-21}, Figura 1.

Figura 1. Principais vias de ação do PDRN na pele.



Fonte: Elaboração própria (2026), com base nas referências⁹⁻²³.

PDRN no envelhecimento cutâneo e interfaces com os hallmarks do envelhecimento

O envelhecimento cutâneo resulta da interação entre processos intrínsecos e exposições extrínsecas capazes de modificar progressivamente a renovação celular, a matriz extracelular, a pigmentação, a resposta inflamatória e a capacidade de recuperação tecidual. A estrutura conceitual dos hallmarks permite interpretar essas alterações como manifestações interdependentes de mecanismos mais amplos, incluindo disfunção mitocondrial, senescência celular, inflamação crônica e comunicação intercelular alterada. Nesse contexto, a análise do PDRN deve identificar interfaces biologicamente sustentáveis, sem presumir sua atuação sobre todos os 12 hallmarks¹⁻³.

Uma das interfaces mais relevantes envolve a disfunção mitocondrial. Em células cutâneas cultivadas, o PDRN foi associado ao aumento de parâmetros de biogênese mitocondrial, concomitantemente à redução da atividade de MMP-1 e da biossíntese de melanina. Considerando que a MMP-1 participa da degradação do colágeno fibrilar e apresenta relevância nas alterações matriciais associadas ao envelhecimento e à exposição ambiental, esses achados sugerem uma possível conexão entre metabolismo celular e preservação da matriz extracelular. Entretanto, o predomínio de evidências *in vitro* ainda impede equiparar esses resultados à reversão clínica da disfunção mitocondrial na pele envelhecida^{2,22}.

A inflamação crônica constitui uma das interfaces mais relevantes entre o PDRN e os hallmarks do envelhecimento. O envelhecimento associa-se a um estado inflamatório persistente de baixa intensidade, capaz de alterar a comunicação celular, a matriz extracelular e as respostas ao estresse. A ativação do receptor de adenosina A2A tem sido associada à inibição da sinalização de NF-κB, à redução de mediadores pró-inflamatórios e à modulação de mecanismos envolvidos na resolução da resposta inflamatória. Esses efeitos^{1,2,9-11,19} podem favorecer a recuperação do microambiente cutâneo e o reparo tecidual. Embora ainda sejam necessários estudos especificamente direcionados ao inflammaging cutâneo, a atividade anti-inflamatória do PDRN representa uma via promissora para a investigação de alterações associadas ao envelhecimento^{2,9-11,21}.

A comunicação intercelular alterada também apresenta interface potencial com os mecanismos do PDRN. A homeostase cutânea depende da sinalização coordenada entre queratinócitos, melanócitos, fibroblastos, células endoteliais e células imunes. A participação da sinalização adenosinérgica, das citocinas, do VEGF e das respostas parácrinas sugere que o PDRN possa modificar componentes desse microambiente. Entretanto, a alteração de mediadores específicos não equivale à restauração global da comunicação intercelular, devendo essa relação ser interpretada como parcial e dependente do contexto biológico^{2,5-11,17,18}.

^{12,15,16,22}A senescência celular representa uma interface mais indireta. O acúmulo de células senescentes e a produção persistente de mediadores associados ao fenótipo secretor podem contribuir para a inflamação, a degradação matricial e a disfunção tecidual. A modulação de mediadores inflamatórios pelo eixo A2A pode interferir favoravelmente nesse microambiente. Contudo, as evidências disponíveis ainda não permitem classificar o PDRN como agente senolítico nem afirmar uma ação senomórfica específica. Essa relação deve, portanto, permanecer delimitada como plausibilidade mecanística^{2,3,21}.

A via de resgate também apresenta possível relação com os mecanismos do envelhecimento. A reutilização de bases e nucleosídeos pode favorecer a disponibilidade metabólica de precursores nucleotídicos em células submetidas a elevada demanda biossintética. Entretanto, esse processo não demonstra correção de mutações, reversão de danos genômicos acumulados ou restauração da estabilidade genômica. Assim, embora a via de resgate seja central para a hipótese pró-regenerativa do PDRN, sua relação com a instabilidade genômica deve ser apresentada como uma interface indireta, e não como evidência de reversão desse hallmark^{1,2,9-11,19}.

No envelhecimento cutâneo, a matriz extracelular sofre alterações quantitativas e qualitativas que comprometem suas propriedades mecânicas e a organização tecidual. Os efeitos do PDRN sobre fibroblastos, produção de colágeno e atividade de MMP-1 sugerem potencial influência sobre o equilíbrio matricial. Entretanto, as respostas pró-colagênicas devem ser analisadas de acordo com sua organização, duração e contexto, pois o aumento da síntese de colágeno não constitui, isoladamente, rejuvenescimento ou regeneração. A relevância desses mecanismos reside na possibilidade de modificar componentes do remodelamento cutâneo, permanecendo necessária sua confirmação clínica por meio de desfechos objetivos^{12,15,16,22}.

O sistema pigmentário constitui outro campo de interesse. Estudos experimentais demonstraram redução da síntese de melanina e da atividade da tirosinase em modelos celulares, incluindo coculturas de melanócitos humanos e queratinócitos. Também foram descritas reduções na expressão de MITF, tirosinase e TRP-1, com participação de vias de sinalização como ERK e AKT. Esses achados sustentam a potencial atividade anti-melanogênica justificam investigações sobre o uso do PDRN em hiperpigmentações, como o

melasma. Contudo, esses resultados não devem ser confundidos com regeneração cutânea nem considerados prova definitiva de eficácia clínica²³.

A relação entre PDRN e envelhecimento cutâneo torna-se mais consistente quando organizada segundo diferentes níveis de evidência. A disfunção mitocondrial apresenta suporte experimental específico; a inflamação crônica possui interface mecanística relevante por meio da sinalização relacionada ao receptor A2A; e a comunicação intercelular alterada pode relacionar-se à modulação do microambiente tecidual. Para a senescência celular e a instabilidade genômica, as relações permanecem predominantemente indiretas. Já para atrito telomérico, alterações epigenéticas, desregulação da sensibilidade a nutrientes, exaustão de células-tronco e disbiose, não há base suficiente para atribuir ao PDRN efeitos específicos^{1-3,9-11,21,22}.

Essa delimitação é essencial porque a convergência entre mecanismos pró-regenerativos e hallmarks não implica reversão global do envelhecimento. A literatura sustenta a investigação do PDRN como agente capaz de influenciar processos relacionados à recuperação tecidual, à inflamação, ao metabolismo mitocondrial, à matriz extracelular e à melanogênese, mas a extensão clínica desses efeitos permanece condicionada à qualidade das evidências disponíveis. A análise crítica deve, portanto, diferenciar evidência direta, evidência pré-clínica, inferência mecanística e plausibilidade biológica, evitando transformar associações moleculares em alegações de rejuvenescimento ainda não demonstradas^{1,2,9-11,20-23}.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Evidências dermatológicas e estéticas do PDRN

A literatura demonstra que o PDRN apresenta efeitos potencialmente relevantes para a dermatologia e a estética, embora a robustez das evidências varie conforme o desfecho, o modelo experimental e a formulação utilizada. Os resultados são mais consistentes no reparo tecidual, enquanto as aplicações em rejuvenescimento, fotoenvelhecimento, qualidade cutânea e alterações pigmentares permanecem sustentadas por estudos heterogêneos e, em parte, pré-clínicos. A interpretação desses achados também deve considerar as diferenças entre formulações, vias de administração, concentrações e contextos experimentais⁹⁻¹¹.

No reparo cutâneo, estudos experimentais e clínicos relataram melhora da reepitelização, da formação de tecido de granulação, da vascularização e do fechamento de feridas. Resultados favoráveis foram observados em áreas doadoras de enxerto, úlceras por pressão e feridas diabéticas, condições nas quais a recuperação tecidual se encontra comprometida. Esses achados sustentam o potencial pró-regenerativo do PDRN, mas não comprovam a restituição integral da arquitetura e da função originais da pele^{4,9-11,24-27}.

A angiogênese constitui um dos resultados experimentais mais recorrentes. O aumento da expressão de VEGF e a melhora da perfusão foram observados em modelos de comprometimento vascular e cicatrização prejudicada, enquanto a inibição desses efeitos por antagonistas do receptor A2A reforçou a participação funcional da sinalização adenosinérgica. A recuperação da microcirculação pode favorecer a oxigenação, o aporte de nutrientes e a atividade celular em tecidos lesionados, mas esses resultados não devem ser automaticamente extrapolados para o rejuvenescimento da pele íntegra^{10,11,13,17,18}.

Os efeitos sobre fibroblastos e matriz extracelular também apresentam relevância. Estudos celulares demonstraram proliferação fibroblástica e produção de colágeno associadas à sinalização purinérgica e ao eixo A2A-Fli1-CTGF. Entretanto, a quantidade de colágeno não constitui, isoladamente, um marcador de regeneração ou rejuvenescimento. A organização das fibras, o equilíbrio entre síntese e degradação e a atividade das metaloproteínases devem ser considerados na avaliação da qualidade do remodelamento tecidual^{6,12,15,16}.

No envelhecimento cutâneo, o PDRN foi associado, em células cultivadas, ao aumento da biogênese mitocondrial e à redução da atividade de MMP-1. Como essa enzima participa da degradação do colágeno fibrilar, os resultados sugerem uma possível interface entre metabolismo celular e preservação da matriz extracelular. Contudo, a predominância de evidências *in vitro* impede concluir que esses mecanismos resultem em redução clínica de rugas ou reversão funcional do envelhecimento da pele²².

Os estudos estéticos relacionados a rugas, elasticidade, textura e qualidade cutânea apresentam resultados promissores, porém utilizam diferentes produtos, concentrações, técnicas, intervalos terapêuticos e métodos de avaliação. Escalas subjetivas, fotografias e satisfação do paciente podem registrar mudanças aparentes, mas apresentam menor força quando não são acompanhadas por medidas instrumentais, avaliadores cegos e grupos comparadores. As diferenças entre formulações isoladas e associações de ativos também dificultam a atribuição dos efeitos a um componente específico^{10,11,20,28,29}.

A atividade anti-inflamatória observada em diferentes modelos é coerente com a participação do receptor A2A. A ativação desse eixo tem sido associada à inibição da sinalização de NF-κB e à redução de mediadores pró-inflamatórios, podendo favorecer a transição para as fases proliferativa e de remodelamento, especialmente quando a inflamação persistente compromete a recuperação tecidual. Essa propriedade estabelece uma interface biologicamente plausível com o inflammaging e representa uma via promissora para investigações sobre o envelhecimento cutâneo^{1-3,9-11,21}.

No sistema pigmentário, estudos experimentais demonstraram redução da síntese de melanina, da atividade da tirosinase e da expressão de proteínas como MITF e TRP-1, com participação de vias como ERK e AKT. Esses resultados fornecem fundamento mecanístico para investigar o PDRN em hiperpigmentações, como o melasma. Entretanto, as evidências disponíveis são predominantemente pré-clínicas e não permitem estabelecer eficácia terapêutica definitiva para essa condição²³.

A fisiopatologia do melasma envolve fatores pigmentares, inflamatórios, hormonais, vasculares e ambientais, não se restringindo à atividade da tirosinase. Assim, efeitos anti-melanogênicos observados em modelos celulares não substituem ensaios clínicos controlados, com amostras adequadas, instrumentos padronizados e seguimento suficiente para avaliar a duração dos resultados e a recorrência da pigmentação²³.

Estudos que associam PDRN à niacinamida, à vitamina C e a outros ativos também devem ser interpretados com cautela, pois os efeitos observados refletem a ação conjunta da formulação e não permitem determinar a contribuição isolada de cada componente. Embora essas combinações tenham demonstrado resultados favoráveis sobre pigmentação, elasticidade cutânea, estresse oxidativo e componentes da matriz extracelular, tais benefícios não podem ser atribuídos exclusivamente ao PDRN^{28,29}.

Em conjunto, as evidências apresentam um gradiente de sustentação. O reparo de feridas e determinados mecanismos angiogênicos possuem base experimental e translacional mais consistente; os efeitos sobre mitocôndrias, MMP-1 e melanogênese apresentam suporte predominantemente pré-clínico; e as aplicações em rejuvenescimento, qualidade da pele, alterações pigmentares e melasma ainda dependem de estudos clínicos mais robustos^{9-11,13,17,18,20,22-29}.

Integração crítica das evidências, segurança e limitações

Os resultados indicam que o PDRN atua por mecanismos interdependentes, envolvendo sinalização adenosinérgica, via de resgate, modulação inflamatória, angiogênese, atividade fibroblástica, metabolismo mitocondrial e remodelamento da matriz extracelular. Essa atuação multieixo amplia seu interesse pró-regenerativo, mas exige cautela, pois os mecanismos apresentam diferentes níveis de demonstração e nem todos foram confirmados em seres humanos⁹⁻¹¹.

A degradação do PDRN por nucleases pode liberar oligonucleotídeos, nucleotídeos e nucleosídeos capazes de participar da via de resgate e da sinalização adenosinérgica relacionada ao receptor A2A. Esse processo pode contribuir para efeitos metabólicos, anti-inflamatórios, angiogênicos e reparativos. A via de resgate, por sua vez, pode favorecer a recomposição do pool de nucleotídeos em células submetidas à elevada demanda proliferativa ou ao comprometimento metabólico, mas não demonstra correção de mutações, reparação direta do DNA ou reversão da instabilidade genômica^{1,2,9-14,19}.

Esses mecanismos justificam definir o PDRN como um agente de potencial pró-regenerativo, e não como substância comprovadamente regeneradora em sentido estrito. Os estudos demonstram efeitos sobre condições necessárias à recuperação tecidual, mas raramente avaliam simultaneamente arquitetura, composição histológica, função e durabilidade da resposta. Portanto, a melhora da cicatrização, da

vascularização ou da produção de matriz extracelular não pode ser apresentada como regeneração completa da pele^{4,9-11}.

Entre os hallmarks do envelhecimento, as interfaces mais sustentáveis concentram-se na inflamação crônica, na disfunção mitocondrial e em aspectos da comunicação intercelular. A atividade anti-inflamatória relacionada ao receptor A2A constitui uma das vias mais investigadas do PDRN e apresenta potencial para reduzir mediadores associados à inflamação persistente. O aumento da biogênese mitocondrial observado em células cutâneas também fornece uma conexão experimental com a disfunção mitocondrial, embora a aplicação clínica desses achados no envelhecimento ainda necessite de confirmação^{2,9-11,21,22}.

A comunicação intercelular pode ser parcialmente influenciada pela modulação da sinalização adenosinérgica, das citocinas, do VEGF e das respostas parácrinas entre fibroblastos, queratinócitos, células endoteliais e células imunes. Contudo, a alteração de mediadores específicos não representa a restauração global desse hallmark. Da mesma forma, a atividade anti-inflamatória do PDRN não permite classificá-lo como agente senolítico ou senomórfico, pois não há demonstração direta de eliminação de células senescentes ou de modificação sustentada de seu fenótipo^{2,3,5-11,21}.

Para atrito telomérico, alterações epigenéticas, desregulação da sensibilidade a nutrientes, exaustão de células-tronco e disbiose, não existem evidências suficientes para atribuir efeitos específicos ao PDRN. Reconhecer essas limitações fortalece a análise crítica e impede que a proposta integrativa dos hallmarks seja convertida em alegação de atuação indiscriminada sobre todos os mecanismos do envelhecimento^{1,2}.

Quanto à segurança, os estudos clínicos disponíveis indicam tolerabilidade geralmente favorável e ausência de eventos adversos graves em parte das investigações. Entretanto, amostras pequenas, seguimentos curtos e diferentes indicações limitam a generalização dessa conclusão. Nas aplicações intradérmicas, devem ser considerados eventos locais, como dor, eritema, edema e equimoses, além da dificuldade de distinguir reações decorrentes do produto daquelas relacionadas ao procedimento de injeção^{9,20,24-27}.

A heterogeneidade dos protocolos representa uma limitação central. Os estudos diferem quanto à concentração, à dose total, ao volume administrado, à profundidade, à via de administração, à frequência, ao número de sessões e à duração do acompanhamento. Essa diversidade reduz a comparabilidade dos resultados e impede estabelecer um protocolo dermatológico ou estético universal^{10,20,24-29}.

Também é indispensável distinguir os estudos com PDRN isolado daqueles que empregam formulações combinadas. Nas investigações com PDRN, niacinamida e vitamina C, foram descritas modulação da nicotinamida nucleotide transhydrogenase (NNT), redução do estresse oxidativo mitocondrial, diminuição da melanogênese, aumento da elasticidade cutânea e alterações favoráveis em componentes da matriz extracelular. Entretanto, esses resultados representam a ação conjunta da formulação e não devem ser atribuídos exclusivamente ao PDRN^{28,29}.

Outras limitações incluem pequenas amostras, ausência de grupos controle, diversidade de desfechos, métodos subjetivos de avaliação e predomínio de estudos celulares ou animais. Fotografias, escalas clínicas e satisfação dos participantes são relevantes, mas devem ser complementadas por medidas instrumentais, avaliadores cegos e desenhos controlados. Também deve ser considerado o risco de viés de publicação em um campo emergente e comercialmente valorizado^{10,11,20,28,29}.

Apesar dessas limitações, a convergência entre sinalização A2A, via de resgate, angiogênese, modulação inflamatória, atividade fibroblástica e metabolismo mitocondrial forma um conjunto biologicamente coerente. A evidência mais consistente relaciona-se ao reparo tecidual e a determinados mecanismos angiogênicos; os efeitos sobre a inflamação e o receptor A2A possuem sustentação mecanística relevante; e as ações sobre mitocôndrias, melanogênese e envelhecimento cutâneo permanecem promissoras, porém dependentes de confirmação clínica^{9-11,17-23}.

Os achados sustentam, portanto, o posicionamento do PDRN como uma estratégia de potencial pró-regenerativo com aplicações dermatológicas e estéticas em expansão, mas não como uma intervenção capaz

de reverter globalmente o envelhecimento cutâneo ou os 12 hallmarks. Sua principal contribuição parece decorrer da atuação integrada sobre processos necessários à recuperação tecidual, cuja extensão clínica ainda deverá ser determinada por estudos controlados e protocolos padronizados^{2,9-11,21,22}.

A análise das evidências indica que o PDRN apresenta potencial pró-regenerativo sustentado pela integração de mecanismos relacionados à sinalização adenosinérgica mediada pelo receptor A2A, à via de resgate de nucleotídeos, à modulação inflamatória, à angiogênese, à atividade fibroblástica e ao remodelamento da matriz extracelular. Em determinados modelos experimentais, também foram observados efeitos sobre a função mitocondrial, a atividade de metaloproteinases e a melanogênese. Esse conjunto de ações diferencia o PDRN de uma intervenção exclusivamente bioestimuladora, embora ainda não permita afirmar a regeneração completa da arquitetura e da função cutânea.

As evidências apresentam maior consistência nos contextos de reparo tecidual, cicatrização comprometida, vascularização e modulação da resposta inflamatória. No campo estético, os resultados relacionados ao envelhecimento cutâneo, à qualidade da pele, à pigmentação e ao fotoenvelhecimento permanecem promissores, porém são limitados pela predominância de estudos pré-clínicos e pela heterogeneidade das formulações, dos protocolos e dos métodos de avaliação. Entre os hallmarks do envelhecimento, as interfaces mais sustentáveis concentram-se na inflamação crônica, na disfunção mitocondrial e em aspectos da comunicação intercelular alterada, sem evidências de atuação comprovada sobre todos os 12 mecanismos.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o PDRN constitui uma estratégia biologicamente promissora para a dermatologia regenerativa e estética, sendo mais adequadamente caracterizado como agente de potencial pró-regenerativo do que como substância comprovadamente regeneradora em sentido estrito. Estudos futuros devem priorizar desenhos controlados, amostras maiores, protocolos padronizados, caracterização precisa das formulações, acompanhamento prolongado e avaliação de biomarcadores relacionados ao envelhecimento cutâneo, permitindo determinar com maior precisão a extensão clínica dos mecanismos e benefícios atribuídos ao PDRN.

REFERÊNCIAS

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. **Cell**. 2013;153(6):1194-217.
2. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: an expanding universe. **Cell**. 2023;186(2):243-78.
3. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. **Nat Rev Mol Cell Biol**. 2021;22(2):75-95.
4. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. **Nature**. 2008;453(7193):314-21.
5. Gomes RN, Manuel F, Nascimento DS. The bright side of fibroblasts: molecular signature and regenerative cues in major organs. **NPJ Regen Med**. 2021; 6:43.
6. Mouw JK, Ou G, Weaver VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. **Nat Rev Mol Cell Biol**. 2014;15(12):771-85.
7. Sasai Y. Cytosystems dynamics in self-organization of tissue architecture. **Nature**. 2013;493(7432):318-26.
8. Russo B, Brembilla NC, Chizzolini C. Interplay between keratinocytes and fibroblasts: a systematic review providing a new angle for understanding skin fibrotic disorders. **Front Immunol**. 2020; 11:648.
9. Squadrito F, Bitto A, Irrera N, Pizzino G, Pallio G, Minutoli L, et al. Pharmacological activity and clinical use of PDRN. **Front Pharmacol**. 2017; 8:224.
10. Colangelo MT, Galli C, Guizzardi S. The effects of polydeoxyribonucleotide on wound healing and tissue regeneration: a systematic review of the literature. **Regen Med**. 2020;15(6):1801-21.

11. Galeano M, Pallio G, Irrera N, Mannino F, Bitto A, Altavilla D, et al. Polydeoxyribonucleotide: a promising biological platform to accelerate impaired skin wound healing. **Pharmaceuticals (Basel)**. 2021;14(11):1103.
12. Thellung S, Florio T, Maragliano A, Cattarini G, Schettini G. Polydeoxyribonucleotides enhance the proliferation of human skin fibroblasts: involvement of A2 purinergic receptor subtypes. **Life Sci**. 1999;64(18):1661-74.
13. Bitto A, Polito F, Altavilla D, Minutoli L, Migliorato A, Squadrito F. Polydeoxyribonucleotide restores blood flow in an experimental model of peripheral artery occlusive disease. **J Vasc Surg**. 2008;48(5):1292-300.
14. Lazzerini PE, Natale M, Giancchetti E, Capecchi PL, Montilli C, Zimbone S, et al. Adenosine A2A receptor activation stimulates collagen production in sclerodermic dermal fibroblasts either directly and through a cross-talk with the cannabinoid system. **J Mol Med (Berl)**. 2012;90(3):331-42.
15. Chan ESL, Liu H, Fernandez P, Luna A, Perez-Aso M, Bujor AM, et al. Adenosine A2A receptors promote collagen production by a Fli1- and CTGF-mediated mechanism. **Arthritis Res Ther**. 2013;15(3):R58.
16. Perez-Aso M, Fernandez P, Mediero A, Chan ES, Cronstein BN. Adenosine A2A receptor promotes collagen production by human fibroblasts via pathways involving cyclic AMP and AKT but independent of Smad2/3. **FASEB J**. 2014;28(2):802-12.
17. Galeano M, Bitto A, Altavilla D, Minutoli L, Polito F, Calò M, et al. Polydeoxyribonucleotide stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. **Wound Repair Regen**. 2008;16(2):208-17.
18. Bitto A, Galeano M, Squadrito F, Minutoli L, Polito F, Dye JF, et al. Polydeoxyribonucleotide improves angiogenesis and wound healing in experimental thermal injury. **Crit Care Med**. 2008;36(5):1594-602.
19. Belletti S, Uggeri J, Gatti R, Govoni P, Guizzardi S. Polydeoxyribonucleotide promotes cyclobutane pyrimidine dimer repair in UVB-exposed dermal fibroblasts. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**. 2007;23(6):242-9.
20. Lampridou S, Bassett S, Cavallini M, Christopoulos G. The effectiveness of polynucleotides in esthetic medicine: a systematic review. **J Cosmet Dermatol**. 2025;24:e16721.
21. Castellini C, Belletti S, Govoni P, Guizzardi S. Anti-inflammatory property of PDRN: an in vitro study on cultured macrophages. **Adv Biosci Biotechnol**. 2017;8:13-26.
22. Kim YJ, Kim MJ, Kweon DK, Lim ST, Lee SJ. Polydeoxyribonucleotide activates mitochondrial biogenesis but reduces MMP-1 activity and melanin biosynthesis in cultured skin cells. **Appl Biochem Biotechnol**. 2020;191(2):540-54.
23. Noh TK, Chung BY, Kim SY, Lee MH, Kim MJ, Youn CS, et al. Novel anti-melanogenesis properties of polydeoxyribonucleotide, a popular wound healing booster. **Int J Mol Sci**. 2016;17(9):1448.
24. Rubegni P, De Aloe G, Mazzatenta C, Cattarini L, Fimiani M. Clinical evaluation of the trophic effect of polydeoxyribonucleotide in patients undergoing skin explants: a pilot study. **Curr Med Res Opin**. 2001;17(2):128-31.
25. Valdatta L, Thione A, Mortarino C, Buoro M, Tuinder S. Evaluation of the efficacy of polydeoxyribonucleotides in the healing process of autologous skin graft donor sites: a pilot study. **Curr Med Res Opin**. 2004;20(3):403-8.
26. Kim JY, Pak CS, Park JH, Jeong JH, Heo CY. Effects of polydeoxyribonucleotide in the treatment of pressure ulcers. **J Korean Med Sci**. 2014;29 Suppl 3:S222-7.
27. Squadrito F, Bitto A, Altavilla D, Arcoraci V, De Caridi G, De Feo ME, et al. The effect of PDRN, an adenosine receptor A2A agonist, on the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a clinical trial. **J Clin Endocrinol Metab**. 2014;99(5):E746-53.
28. Kim HM, Byun KA, Oh S, Yang JY, Park HJ, Chung MS, Son KH, Byun K. A Mixture of Topical Forms of Polydeoxyribonucleotide, Vitamin C, and Niacinamide Attenuated Skin Pigmentation and Increased Skin Elasticity by Modulating Nuclear Factor Erythroid 2-like 2. **Molecules**. 2022;27(4):1276.
29. Park HJ, Byun KA, Oh S, Kim HM, Chung MS, Son KH, Byun K. The Combination of Niacinamide, Vitamin C, and PDRN Mitigates Melanogenesis by Modulating Nicotinamide Nucleotide Transhydrogenase. **Molecules**. 2022;27(15):4923.