

REGENERAÇÃO DÉRMICA PERIORBITAL INDUZIDA POR POLINUCLEOTÍDEOS: EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS, CLÍNICAS E ULTRASSONOGRÁFICAS DO PRIMEIRO ESTUDO BRASILEIRO

Periorbital dermal regeneration induced by polynucleotides: experimental, clinical and ultrasonographic evidence from the first Brazilian study

Ana Paula Leal Nascimento Scopel GOMES¹

 <https://orcid.org/0009-0008-7738-3421>

Ana Paula Ferreira SANTOS²

 <https://orcid.org/0000-0003-1132-1240>

Bibiane Franzen MATTE³

 <https://orcid.org/0000-0003-3254-7855>

Elviane Leite dos Reis TORRES⁴

 <https://orcid.org/0009-0003-3368-5544>

Sandra Marcia dos Santos PESSI⁵

 <https://orcid.org/0009-0005-3818-7194>

Katrini Guidolini MARTINELLI⁶

 <https://orcid.org/0000-0003-0894-3241>

RESUMO

Polinucleotídeos (PNs) são biopolímeros semelhantes ao DNA que estimulam fibroblastos e a produção de colágeno e elastina, apresentando ação hidratante, antioxidante e moduladora da inflamação, o que favorece o reparo tecidual. Soma-se a isso o efeito “scaffold”, que melhora o microambiente dérmico e promove a reorganização da matriz extracelular. A pesquisa foi conduzida por meio de abordagem experimental *in vitro* e *in vivo*. Na etapa laboratorial, fibroblastos e queratinócitos humanos foram submetidos a estresse induzido por radiação UV e agentes químicos, com e sem tratamento com PNs, sendo avaliados marcadores de inflamação, senescência, degradação da matriz e síntese de colágeno e elastina. Na etapa clínica, uma paciente foi tratada com microagulhamento associado à aplicação de PNs na região periorbital, apresentando, na análise *in vitro*, redução da inflamação, menor degradação da matriz extracelular e estímulo à regeneração tecidual e, na análise *in vivo*, aumento da espessura dérmica, melhora da textura cutânea e redução dos sinais de envelhecimento. Conclui-se que os polinucleotídeos são uma estratégia promissora para o rejuvenescimento cutâneo, especialmente em áreas delicadas, embora mais estudos sejam necessários.

Palavras-chave: Polinucleotídeos; Regeneração; Derme; Harmonização orofacial.

ABSTRACT

Polynucleotides (PNs) are DNA-like biopolymers that stimulate fibroblasts and collagen and elastin production, exhibiting moisturizing, antioxidant, and inflammation-modulating effects, thus promoting tissue repair. In addition, they have a "scaffold" effect, improving the dermal microenvironment and promoting the reorganization of the extracellular matrix. The research was

¹ Mestre em Radiologia e Imaginologia Odontológica (SLMANDIC); Especialista em Harmonização Orofacial (FACOP); Especialista em Implantodontia (SLMANDIC); Aperfeiçoamento em Laser de Baixa Potência e Clareamento (ABO/ES), Aperfeiçoamento em Ultrassonografia da Face (SLMANDIC).

² Graduada em Odontologia (UFES); Pós-graduanda em Harmonização Orofacial (Academia Brasileira da Face).

³ Graduada em Odontologia (UFRGS); Doutorada em Patologia bucal pela UFRGS; Filiação ao Núcleo Vitro.

⁴ Graduada em Odontologia (UNIVALE); Especialista em Harmonização(INOVI); Residência em Harmonização Facial(Instituto Dr. Vitor Erlacher).

⁵ Graduada em Odontologia(ESFA); Especialista em Harmonização e Ultrassonografia da Face (Academia Brasileira da Face).

⁶ Doutorado em Epidemiologia em Saude Pública - ENSP (FIOCRUZ).



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

conducted using an in vitro and in vivo experimental approach. In the laboratory phase, human fibroblasts and keratinocytes were subjected to stress induced by UV radiation and chemical agents, with and without PN treatment, and markers of inflammation, senescence, extracellular matrix degradation, and collagen and elastin synthesis were evaluated. In the clinical phase, a patient was treated with microneedling combined with the application of PNs in the periorbital region. In vitro analysis showed reduced inflammation, less manipulation of the extracellular matrix, and stimulation of tissue regeneration; in vivo analysis showed increased dermal thickness, improved cutaneous texture, and reduced signs of aging. In conclusion, polynucleotides are a promising strategy for skin rejuvenation, especially in delicate areas, although further studies are needed.

Keywords: Polynucleotides; Regeneration; Dermis; Orofacial harmonization.

INTRODUÇÃO

A região periorbital apresenta particularidades anatômicas que a tornam especialmente suscetível ao envelhecimento cutâneo. Trata-se de uma área caracterizada por pele extremamente fina, com derme de menor espessura, reduzida densidade de fibras colágenas e elásticas, escasso tecido subcutâneo e íntima relação com estruturas musculares e vasculares superficiais. Essas características resultam em menor suporte estrutural e maior vulnerabilidade a flacidez, rugas finas e alterações volumétricas precoces, exigindo abordagens terapêuticas fundamentadas em profundo conhecimento anatômico e funcional.¹⁻⁴

O envelhecimento da região periorbital é um processo multifatorial, envolvendo degradação progressiva do colágeno dérmico, redução da elastina, fragmentação da matriz extracelular (MEC) e diminuição da tensão mecânica exercida sobre os fibroblastos. Esses eventos comprometem a mecanotransdução celular, levando à redução da síntese de novas fibras estruturais e à perda da capacidade regenerativa do tecido. Estudos demonstram que a fragmentação do colágeno e a desorganização da MEC são fatores centrais no envelhecimento cutâneo, especialmente em áreas de pele fina, como a região periorbital.⁴⁻⁶

Nesse contexto, a medicina regenerativa aplicada à pele tem se consolidado como uma abordagem terapêutica baseada na estimulação de mecanismos fisiológicos de reparo tecidual, em oposição à simples reposição volumétrica. Biomateriais regenerativos, como os polinucleotídeos (PNs), atuam modulando a inflamação, estimulando a atividade fibroblástica e promovendo a reorganização da matriz extracelular, criando um microambiente favorável à regeneração cutânea sustentada. Marques et al. demonstram que os PNs exercem ação multifatorial sobre inflamação, atividade fibroblástica e remodelação da matriz extracelular, mecanismos detalhados na seção.¹⁻²

Entre as técnicas minimamente invasivas utilizadas para indução de regeneração cutânea, o microagulhamento destaca-se por promover microlesões controladas capazes de ativar a cascata fisiológica de cicatrização, estimulando a liberação de fatores de crescimento, a

neocolagênese e a reorganização da MEC. Quando realizado em baixas profundidades na região periorbital, o microagulhamento favorece o espessamento dérmico progressivo sem ruptura vascular significativa, além de potencializar a permeação de ativos bioestimuladores. Estudos clínicos e experimentais demonstram aumento da espessura dérmica, melhora da qualidade da pele e reorganização da matriz após microagulhamento superficial, especialmente quando associado a terapias regenerativas.^{5,10-11}

A avaliação objetiva dessas alterações estruturais tem sido amplamente realizada por meio da ultrassonografia cutânea de alta frequência, método não invasivo capaz de mensurar a espessura dérmica, identificar a banda subepidérmica hipoeecogênica e avaliar a organização tecidual. Na região periorbital, a ultrassonografia permite monitorar de forma precisa os efeitos do envelhecimento e da regeneração cutânea, apresentando correlação direta com alterações histológicas da MEC. Dessa forma, esse método tem sido amplamente utilizado em estudos de medicina regenerativa para validação objetiva de resultados clínicos, inclusive em tratamentos com polinucleotídeos.^{9,12-13}

Diante das particularidades anatômicas da região periorbital e dos mecanismos envolvidos em seu envelhecimento e regeneração, torna-se necessária a adoção de abordagens terapêuticas capazes de atuar simultaneamente sobre a matriz extracelular, a atividade fibroblástica e o microambiente inflamatório. Nesse contexto, os polinucleotídeos (PNs) destacam-se como biomateriais de interesse na medicina regenerativa cutânea, por apresentarem propriedades estruturais e metabólicas que favorecem a regeneração dérmica fisiológica e a reorganização tecidual, especialmente em áreas de pele fina e elevada sensibilidade.

O QUE SÃO POLINUCLEOTÍDEOS (PN)

Os polinucleotídeos (PNs) são macromoléculas biopoliméricas constituídas por longas cadeias de nucleotídeos ligados entre si por ligações fosfodiéster. Essas cadeias são formadas por unidades de desoxirribonucleotídeos, cada uma composta por uma base nitrogenada (adenina, timina, citosina ou guanina), um açúcar desoxirribose e um grupo fosfato. A organização sequencial desses componentes confere aos PNs uma conformação helicoidal tridimensional que mimetiza, em escala molecular reduzida, a arquitetura estrutural do DNA genômico, o qual apresenta elevada massa molecular, geralmente igual ou superior a 1500 kDa.⁷⁻⁹

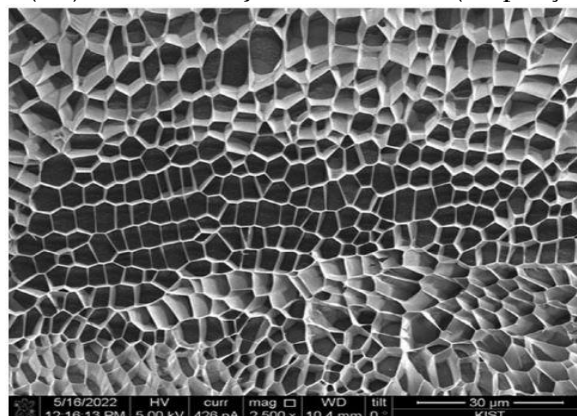
A origem dos polinucleotídeos (PNs) distingue-se dos polímeros sintéticos por derivar de fontes biológicas naturais, sendo obtidos a partir do material genético extraído das gônadas de peixes de águas frias, como o salmão-chum (*Oncorhynchus keta*) e a truta-arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*). Essas espécies são selecionadas devido à elevada homologia estrutural de seu DNA em relação ao DNA humano, associada a um baixo potencial imunogênico. O material genético

apresenta alta estabilidade térmica, permitindo sua esterilização por calor úmido em autoclave a 121 °C sem provocar desnaturação significativa das cadeias de DNA. Esse processo assegura elevados níveis de esterilidade e pureza, resultando em preparações com até 90% de DNA purificado, contendo baixas concentrações de aminoácidos livres, peptídeos de baixo peso molecular e glicosaminoglicanos residuais^{7,14}. Embora os polinucleotídeos sejam utilizados há mais de duas décadas em diferentes contextos médicos e regenerativos em diversos países, sua introdução no mercado brasileiro ocorreu de forma mais recente, acompanhando o avanço das terapias bioestimuladoras e da medicina regenerativa. Nesse contexto, o PN Regener® (La Cutanée) corresponde à primeira e, até o momento, única formulação de polinucleotídeos com registro no Brasil, sendo composto por polinucleotídeos associados ao ácido hialurônico não reticulado, além de glutatona e niacinamida.

Do ponto de vista morfológico, análises por microscopia eletrônica de varredura demonstram que os polinucleotídeos (PNs) organizam-se em uma rede tridimensional irregular, estruturalmente semelhante a um scaffold. Essa arquitetura apresenta um padrão tesselar, configurando um andaime tridimensional interconectado, capaz de oferecer resistência mecânica e atuar como reservatório para a liberação controlada de agentes bioativos. Além disso, essa estrutura fornece suporte físico para adesão celular, criando um microambiente favorável à reorganização da matriz extracelular. Morfologicamente, o scaffold é constituído por paredes poliédricas com espessura uniforme inferior a 0,1 µm e compartimentos com diâmetro médio variando entre 3 e 8 µm, características que reforçam sua função biomecânica e bioativa no contexto regenerativo.^{4-57,15}

O comprimento das cadeias de desoxirribonucleotídeos e o arranjo tridimensional das moléculas de polinucleotídeos (PNs) como ilustrado na figura 1, estão diretamente relacionados às suas propriedades osmóticas e à capacidade de hidratação tecidual. As moléculas de água (H₂O) interagem com os grupos fosfato por meio de ligações de hidrogênio, as quais também se associam às bases nitrogenadas (adenina, timina, guanina e citosina), formando uma camada de hidratação estruturada. Essa camada é fundamental para a manutenção da conformação helicoidal da molécula e para a preservação de sua integridade funcional. Do ponto de vista biológico, essa configuração contribui para a criação de um microambiente com suporte mecânico e biofísico adequado à adesão e sustentação de fibroblastos e células endoteliais, promovendo estímulos mecanobiológicos na derme. Esse processo de mecanotransdução é considerado essencial para a síntese de colágeno e para a reorganização da matriz extracelular (MEC).^{4-5,7,9}

Figura1 - Polinucleotídeos (PN) em seu arranjo tridimensional (Ampliação de 2500/quantia 3D FEG)



Fonte: Reproduzido de Kim¹⁵

A configuração tridimensional em hidrogel resulta da organização das longas cadeias poliméricas dos polinucleotídeos (PNs) e desempenha um papel central na mecanotransdução dérmica, especialmente na ativação dos fibroblastos. Conforme descrito por Cavallini et al.⁸, os géis de polinucleotídeos apresentam comportamento viscoelástico, permitindo o preenchimento homogêneo do espaço dérmico, a manutenção da hidratação tecidual e a reorganização da matriz extracelular (MEC). A combinação entre suporte mecânico estrutural e estímulo celular gera um microambiente pró-regenerativo, fundamental para a restauração da densidade dérmica e para a estimulação sustentada da síntese de colágeno e elastina.⁷⁻⁸

Adicionalmente, os PNs apresentam atividade antioxidante intrínseca, relacionada ao seu arranjo molecular rico em ligações fosfodiéster e bases nitrogenadas. Essa estrutura confere à molécula a capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio (ROS), reduzindo danos oxidativos ao DNA celular e aos lipídios das membranas plasmáticas. Como consequência, observa-se a atenuação de processos inflamatórios cumulativos e a preservação da integridade tecidual, contribuindo para o retardo dos mecanismos associados ao envelhecimento cutâneo.⁹

Além disso, a estrutura tridimensional densa e o elevado peso molecular dos polinucleotídeos (PNs) determinam uma cinética de degradação mais lenta, o que assegura atividade biológica prolongada no tecido. Em contraste, os polidesoxirribonucleotídeos (PDRNs), que apresentam peso molecular inferior a 1500 kDa, são degradados de forma mais rápida, resultando em menor tempo de permanência tecidual. Essa diferença estrutural permite que os PNs promovam a liberação gradual de nucleotídeos bioativos, sustentando de maneira prolongada os processos de bioestimulação celular e regeneração tecidual. Do ponto de vista clínico, essas propriedades se traduzem em melhora progressiva da textura cutânea, do tônus e da firmeza da pele ao longo do tempo.^{7-9,16}

MECANISMOS DE AÇÃO DOS POLINUCLEOTÍDEOS

Os polinucleotídeos (PNs) exercem seus efeitos biológicos por meio de uma interação integrada entre propriedades estruturais, degradação controlada e ativação de vias celulares específicas, capazes de modular de forma coordenada os processos de regeneração e reparo cutâneo. Após a aplicação tecidual, os PNs atuam tanto pela sua organização tridimensional viscoelástica quanto pela liberação progressiva de unidades bioativas, desencadeando respostas extracelulares e intracelulares que envolvem modulação inflamatória, estímulo angiogênico, suporte metabólico e reorganização da matriz extracelular. Esses eventos ocorrem de maneira sequencial e interdependente, culminando na restauração da homeostase tecidual. A Tabela 1 apresenta de forma esquemática e cronológica as principais etapas biológicas envolvidas nos mecanismos de ação dos PNs, correlacionando os eventos moleculares e celulares aos seus efeitos teciduais e clínicos.

No tecido, os PNs sofrem degradação gradual mediada por nucleases endógenas, originando desoxirribonucleotídeos e oligonucleotídeos menores. Essas unidades atuam como mediadores biológicos capazes de ativar vias de sinalização celular e, simultaneamente, fornecer substratos metabólicos essenciais à regeneração tecidual⁷⁻⁹. Entre os principais mecanismos envolvidos destaca-se a ativação dos receptores de adenosina do subtipo A₂A, amplamente expressos em fibroblastos, queratinócitos, macrófagos e células endoteliais.

A ligação dos nucleotídeos aos receptores A₂A desencadeia a ativação da adenilato ciclase, promovendo a conversão de ATP em AMP cíclico (cAMP). O aumento dos níveis intracelulares de cAMP leva à ativação da proteína quinase A (PKA), que modula fatores de transcrição como CREB e NF-κB, resultando em alterações no perfil transcricional celular. Esse processo culmina na redução da expressão de genes pró-inflamatórios e no aumento de mediadores anti-inflamatórios e pró-resolução, com diminuição de citocinas como TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8, e aumento de IL-10, contribuindo para a estabilização do microambiente tecidual.⁷⁻¹⁷

Com a supressão da sinalização inflamatória mediada por NF-κB, observa-se redução do recrutamento leucocitário e limitação da liberação de enzimas proteolíticas, incluindo as metaloproteinases de matriz (MMPs), responsáveis pela degradação da matriz extracelular (MEC). Consequentemente, há diminuição da expressão e atividade de MMPs, como MMP-1 e MMP-9, associada ao aumento relativo de seus inibidores teciduais (TIMPs), preservando o colágeno pré-existente e favorecendo a deposição de uma nova matriz estruturalmente organizada.⁷⁻⁸

Nesse microambiente menos inflamatório, a ativação sustentada dos receptores A₂A passa a exercer papel central na estimulação da angiogênese. A sinalização mediada por A₂A aumenta a expressão de fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF),

promovendo a neoformação vascular e melhorando a perfusão tecidual. O aumento do suprimento de oxigênio e nutrientes cria condições ideais para a ativação funcional de fibroblastos, células endoteliais e proteínas de adesão, como integrinas, fibronectina e laminina, que organizam a nova matriz extracelular e coordenam o processo de reconstrução tecidual.^{7,9,16}

Posteriormente, os nucleotídeos liberados a partir da degradação dos PNs são captados pelas células por meio da via de recuperação de nucleotídeos (*salvage pathway*). Esse reaproveitamento metabólico reduz o gasto energético celular ao evitar a síntese *de novo* de nucleotídeos, fornecendo blocos estruturais para a síntese acelerada de DNA, RNA e proteínas da matriz extracelular. Esse suporte metabólico sustenta a transição do tecido de um estado catabólico e inflamatório para um estado anabólico e regenerativo, favorecendo a proliferação celular e a síntese de colágeno, elastina e outros componentes estruturais da MEC.^{7,9}

Embora compartilhem vias de sinalização semelhantes às descritas para os polidesoxirribonucleotídeos (PDRNs), como a ativação do receptor A₂A de adenosina e a utilização da via de salvamento, os PNs distinguem-se por apresentarem cadeias poliméricas mais longas, maior peso molecular e elevada pureza. Essas características conferem maior estabilidade estrutural e ação biológica prolongada, permitindo que os PNs atuem não apenas por mecanismos bioquímicos, mas também como estruturas viscoelásticas tridimensionais do tipo *scaffold*. Esse efeito mecânico adicional reforça a hidratação, a coesão tecidual e a mecanotransdução dérmica, potencializando os processos de regeneração e remodelação cutânea^{7-8,15}.

Tabela1 - Sequência dos mecanismos biológicos envolvidos na ação dos polinucleotídeos (PNs) na regeneração cutânea

Etapas	Evento biológico principal	Efeito celular e tecidual	Referências
1. Aplicação e degradação inicial	Clivagem enzimática dos PNs por nucleases endógenas com liberação de desoxirribonucleotídeos e oligonucleotídeos	Início da sinalização celular e disponibilização de substratos metabólicos	Marques et al., 2025; Abuyousif et al., 2025
2. Sinalização anti-inflamatória (via A ₂ A)	Ligação dos nucleotídeos aos receptores de adenosina A ₂ A → ↑ cAMP → modulação de NF-κB	Redução de TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8; aumento de IL-10; ambiente anti-inflamatório	Marques et al., 2025; Cavallini et al., 2021
3. Fase de resolução da inflamação	Redução da atividade de MMPs e equilíbrio MMP/TIMP	Preservação do colágeno pré-existente e redução da degradação da MEC	Marques et al., 2025; Cavallini et al., 2021
4. Fase proliferativa (via A ₂ A)	Aumento da expressão de VEGF, FGF, EGF, IGF e TGF-β	Neoangiogênese; proliferação de fibroblastos e células endoteliais	Park et al., 2016; Marques et al., 2025
5. Metabolismo celular (via de salvamento)	Reaproveitamento de nucleotídeos como precursores de DNA, RNA e ATP	Suporte energético e biossintético para proliferação celular e síntese matricial	Abuyousif et al., 2025
6. Síntese e organização da MEC	Produção de colágeno tipo I e III, elastina e glicosaminoglicanos por fibroblastos	Redensificação dérmica e reforço estrutural do tecido	Varani et al., 2006; Abuyousif et al., 2025
7. Hidratação tecidual	Interação das moléculas de H ₂ O com	Ambiente isosmótico	Marques et al.,

	grupos fosfato por pontes de	favorável à atividade	2025; Cavallini et
	hidrogênio	fibroblástica e regeneração	al., 2021; Park et
		dérmica	al., 2016
8. Remodelação tridimensional	Estrutura 3D viscoelástica do PN atuando como <i>scaffold</i>	Reorganização fibrilar, mecanotransdução e restabelecimento da biotensegridade cutânea	Kim, 2024; Cavallini et al., 2021
9. Resultado	Restauração da homeostase tecidual	Aumento da espessura, firmeza, elasticidade e hidratação cutânea	Kim, 2024; Cavallini et al., 2021

METODOLOGIA

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo experimental de abordagem quantitativa, composto por uma etapa laboratorial (in vitro) e uma etapa clínica (in vivo), desenvolvido com o objetivo de avaliar os efeitos dos polinucleotídeos (PNs) sobre a senescência celular, a resposta inflamatória e a remodelação dérmica.

A etapa laboratorial foi conduzida no Laboratório de Pesquisa Celular Núcleo Vitro, localizado em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, sob coordenação da Bibiana Franzen. A etapa clínica foi realizada na escola de pós-graduação em estética facial da Academia Brasileira da Face, situada em Vitória, Espírito Santo, Brasil.

ETAPA LABORATORIAL (IN VITRO)

Amostra celular

Foram utilizadas culturas de fibroblastos dérmicos humanos e queratinócitos humanos, mantidas em meios de cultura específicos para cada linhagem celular. As culturas foram incubadas em estufa a 37 °C, com atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂, sob condições assépticas em capela de fluxo laminar.

Grupos experimentais

As células foram distribuídas nos seguintes grupos experimentais:

- Grupo controle: células não submetidas a estímulos de estresse;
- Grupo estresse: fibroblastos expostos à radiação ultravioleta (UV) para indução de senescência celular e queratinócitos expostos ao lauril sulfato de sódio (SLS);
- Grupo estresse + PN: células submetidas ao estresse (UV ou SLS) e tratadas com polinucleotídeos (PN) na concentração de 5%.

Avaliação da expressão gênica por RT-qPCR

As soluções correspondentes aos grupos, controle e experimental, foram aplicadas sobre fibroblastos em estado de senescência induzida por radiação UV, permanecendo em incubação

por 48 horas em estufa a 37 °C e 5% de CO₂.

Após o período de incubação, procedeu-se à extração do RNA mensageiro utilizando o reagente Trizol®, seguida da avaliação de concentração e pureza. A partir do RNA extraído, foi realizada a reação de transcriptase reversa para a síntese de DNA complementar (cDNA).

A análise da expressão gênica foi conduzida por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR), avaliando os seguintes marcadores:

- Inflamação e senescência celular: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , NF- κ B e p16;
- Degradação da matriz extracelular: MMP-1 e MMP-9;
- Remodelação tecidual: colágeno e elastina;
- O gene da β -actina foi utilizado como controle endógeno para normalização da expressão gênica.

Análise dos dados laboratoriais

Os dados obtidos foram organizados e analisados utilizando os softwares Microsoft Excel® e GraphPad Prism®. A expressão relativa dos genes foi calculada pelo método $2^{-\Delta\Delta Ct}$, sendo os resultados apresentados em fold change. A análise estatística foi realizada a partir dos valores de ΔCt , utilizando o teste t de Student para comparação entre os grupos experimentais. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$.

ETAPA CLÍNICA (IN VIVO)

Participante

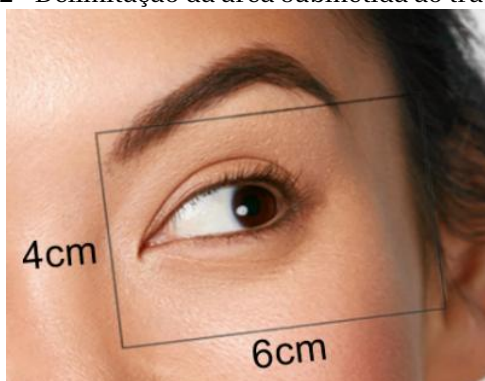
Foi incluída no estudo uma paciente do sexo feminino, identificada pelas iniciais S.M.S.P., com 50 anos de idade e fototipo II (classificação de Fitzpatrick), participante voluntária de um estudo prospectivo intervencionista.

Os critérios de inclusão compreenderam: idade entre 30 e 60 anos; fototipos I, II ou III; ausência de procedimentos estéticos prévios na região periorbital nos seis meses anteriores; e inexistência de cicatrizes ou lesões cutâneas locais.

Técnica de aplicação

O tratamento foi realizado por meio da técnica de microagulhamento intradérmico, utilizando caneta de microagulhamento Dermapen®, modelo da SMART GR (Brasil). A profundidade de penetração foi padronizada em 0,25 mm em toda a área tratada, previamente delimitada em 4 cm $\times$ 6 cm por lado, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2 - Delimitação da área submetida ao tratamento



Fonte: Adaptado de KIM¹⁵

O procedimento foi conduzido de forma homogênea, com múltiplas passagens cruzadas, respeitando rigorosamente o critério de não indução de sangramento, com o objetivo de evitar contrafluxo e extravasamento do ativo aplicado. O endpoint clínico considerado adequado foi a presença de hiperemia uniforme, indicativa de estímulo dérmico controlado e permeação adequada do produto.

Durante o microagulhamento, foi aplicado 1 mL de polinucleotídeos (PN) por lado, distribuído de maneira uniforme sobre a área tratada, favorecendo sua absorção transcutânea por meio dos microcanais formados pelo procedimento.

Procedimentos clínicos

Foram realizadas três sessões de aplicação de polinucleotídeos, com intervalo de 21 dias. Com antisepsia realizada com clorexidina alcoólica a 0,5%.

Métodos de avaliação clínica

Ultrassonografia: realizado com equipamento EVUS 5® (Saevo®, Brasil) com probe Derme (13–16 MHz). A aferição da espessura dérmica foi aferida nos dias 0, 21, 42 e 63, em ponto anatômico padronizado (transversal), garantindo reprodutibilidade.

Fotografia clínica: captura de imagens em posições frontal, lateral a 45° e lateral a 90°, antes da primeira sessão e 21 dias após a terceira.

Quantificare (LifeViz 3D® + Dermapix®): escaneamento tridimensional para análise objetiva da textura, rugas e volume da pele antes da primeira sessão e 21 dias após a terceira.

RESULTADOS

ETAPA LABORATORIAL (IN VITRO)

Análise de citotoxicidade: segurança celular e determinação da concentração eficaz

A citotoxicidade do polinucleotídeo foi avaliada em fibroblastos e queratinócitos humanos, com o objetivo de verificar possíveis reduções na viabilidade celular ou indução de morte celular em níveis biologicamente relevantes. O ensaio foi realizado utilizando oito concentrações distintas

do produto, incluindo a concentração de 10% e diluições sucessivas. Considerou-se como critério de citotoxicidade uma redução superior a 30% na viabilidade celular em relação ao grupo controle, conforme diretrizes amplamente adotadas para ensaios *in vitro*.

Os resultados demonstraram que, na concentração de 10%, o produto apresentou efeito citotóxico, caracterizado por redução significativa da viabilidade celular. Em contraste, na concentração de 5%, as células mantiveram morfologia preservada e viabilidade superior a 70% em relação ao controle. Esses achados indicam que concentrações mais elevadas podem interferir no equilíbrio osmótico, no pH do meio ou na integridade da membrana celular. Por outro lado, a ausência de citotoxicidade na concentração de 5% confirma a biocompatibilidade do produto dentro das condições experimentais avaliadas, justificando sua escolha para os ensaios subsequentes.

Potencial dermocalmante e anti-inflamatório em queratinócitos humanos

Para simular um modelo de pele sensível ou irritada, os queratinócitos humanos foram expostos ao lauril sulfato de sódio (SLS), um agente surfactante reconhecido por induzir estresse celular e resposta inflamatória. Esse modelo experimental é amplamente utilizado para mimetizar irritações químicas semelhantes às provocadas por agentes ambientais, cosméticos agressivos ou procedimentos dermatológicos.

A exposição ao SLS resultou em aumento significativo da expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α . O tratamento subsequente com polinucleotídeos na concentração de 5% promoveu redução expressiva desses mediadores inflamatórios, conforme apresentado na Tabela 2, indicando efeito dermocalmante e anti-inflamatório significativo.

Tabela 2 - Modulação de citocinas pró-inflamatórias em queratinócitos humanos submetidos a estresse químico (SLS)

Proteína	Aumento induzido pelo estresse	Redução após tratamento com PN (5%)	Significância estatística
IL-1	+46%	↓ 60%	p < 0,001
IL-6	+70%	↓ 45%	p < 0,001
TNF- α	+31%	↓ 64%	p < 0,001

Fonte: Dados do autor.

Estímulo à síntese de colágeno e elastina em fibroblastos dérmicos

Após 72 horas de tratamento com polinucleotídeos na concentração de 5%, os fibroblastos dérmicos humanos apresentaram aumento significativo na expressão gênica de proteínas estruturais da matriz extracelular, especialmente colágeno tipo I e elastina. Os resultados evidenciam um efeito bioestimulador direto sobre a atividade fibroblástica, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3 - Expressão gênica de proteínas estruturais da matriz extracelular em fibroblastos tratados com PN (5%)

Proteína	Aumento em relação ao controle	Significância estatística
Colágeno tipo I	+60%	p < 0,001
Elastina	+57%	p < 0,001

Fonte: Dados do autor.

Modulação da senescência celular após exposição à radiação ultravioleta (UV)

No modelo de fibroblastos submetidos à radiação ultravioleta, observou-se aumento expressivo dos marcadores inflamatórios, proteolíticos e de senescência celular, confirmando a eficácia do modelo de indução de dano celular. O tratamento com polinucleotídeos (5%) promoveu redução significativa desses marcadores, indicando efeito protetor e modulador da senescência celular, conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Modulação de marcadores inflamatórios, proteolíticos e de senescência em fibroblastos expostos à radiação UV

Marcador	Aumento induzido pela radiação UV	Redução após tratamento com PN (5%)
IL-6	+40%	↓ 11%
IL-8	+49%	↓ 20%
TNF- α	+49%	↓ 44%
MMP-1	+84%	↓ 22%
MMP-9	+58%	↓ 25%
p16	+51%	↓ 46%
NF- κ B	+35%	↓ 23%

Fonte: Dados do autor

ETAPA CLÍNICA

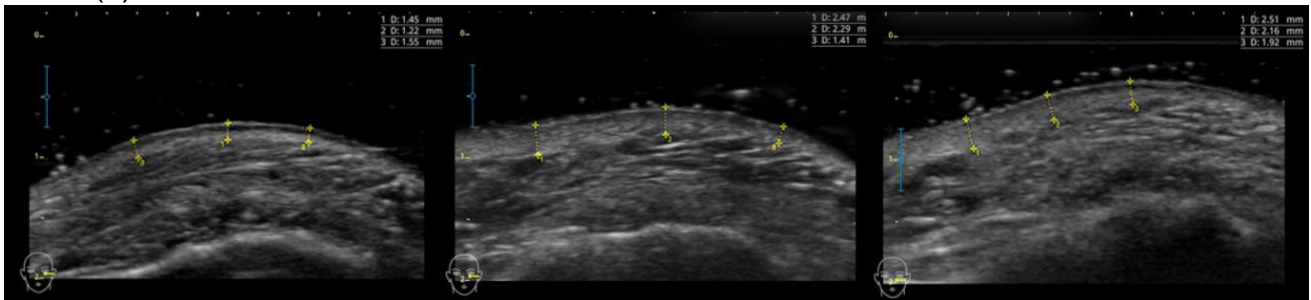
Resultados Ultrassonográficos

A avaliação ultrassonográfica evidenciou alterações morfológicas compatíveis com processos de regeneração dérmica, caracterizadas por redensificação ecográfica da derme, redução da banda subepidérmica hipocogênica e aumento da espessura dérmica total na região periorbital inferior.

Na região medial da pálpebra inferior, observou-se aumento da espessura dérmica de 1,55 mm para 2,51 mm, correspondendo a um ganho absoluto de 0,96 mm (+62%). Na região lateral, a espessura dérmica aumentou de 1,22 mm para 1,92 mm, representando um ganho absoluto de 0,70 mm. As imagens correspondentes ao período pré-intervenção (A) apresentaram as seguintes medidas: ponto 1 (1,45 mm), ponto 2 (1,22 mm) e ponto 3 (1,55 mm). Após a segunda sessão (B), foram obtidos valores de 2,47 mm, 2,29 mm e 1,41 mm para os pontos 1, 2 e 3, respectivamente. Já após a terceira sessão (C), as medidas observadas no ponto 1; 2,51 mm no ponto 2; 2,16 mm no ponto 3; 1,92 mm. A Figura 2 apresenta a área de avaliação ultrassonográfica da região da pálpebra,

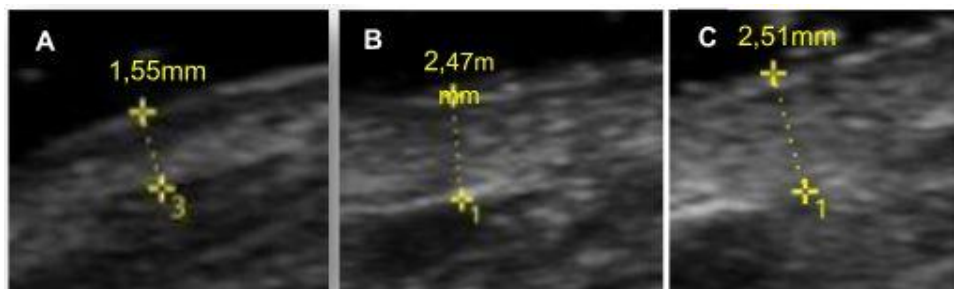
realizada com sonda linear posicionada transversalmente, já na Figura 4 à ampliação das imagens ultrassonográficas apresentadas na Figura 3, destacando o ganho volumétrico dérmico de uma mesma área.

Figura 3 - Apresenta a avaliação ultrassonográfica da região da pálpebra inferior, realizada com sonda linear posicionada transversalmente, com o centro do transdutor localizado a 1,5 cm inferior à fenda palpebral. As imagens correspondem ao período **pré-intervenção (A)**, após a **segunda sessão (B)** e após a **terceira sessão (C)**.



Fonte: Acervo próprio (2026).

Figura 4 -Ampliação das imagens ultrassonográficas apresentadas na Figura 2, destacando o ganho volumétrico dérmico observado antes da intervenção (A), após a segunda sessão (B) e após a terceira sessão (C).



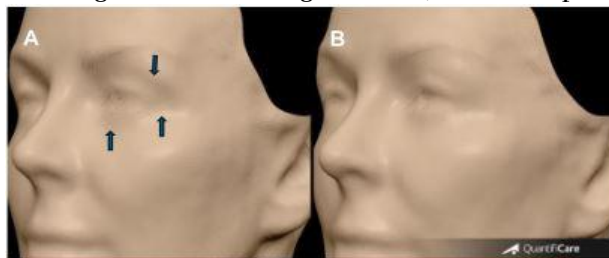
Fonte: Acervo próprio (2026).

Resultados Tridimensionais (Quantificare®)

A análise tridimensional de superfície, realizada por meio do sistema Quantificare®, corroborou os achados ultrassonográficos, demonstrando ganhos volumétricos proporcionais nas regiões avaliadas.

Na região medial, foi observado ganho volumétrico médio de **+0,90 mm**, enquanto na região lateral o ganho foi de **+0,65 mm**. A Figura 5 ilustra os resultados da análise tridimensional de superfície antes do tratamento e após a terceira sessão, já a Figura 6 apresenta a análise comparativa por fotografia tridimensional antes e após a terceira sessão.

Figura 5 - Resultados da análise tridimensional de superfície antes do tratamento (A) e após a terceira sessão (B), com destaque para as áreas de ganho dérmico significativo, indicadas por setas.



Fonte: Acervo próprio (2026).

Figura 6 - Resultado da análise comparativa por fotografia tridimensional antes (A) e após a terceira sessão (B), evidenciando aumento volumétrico e melhora da topografia cutânea nas regiões tratadas.

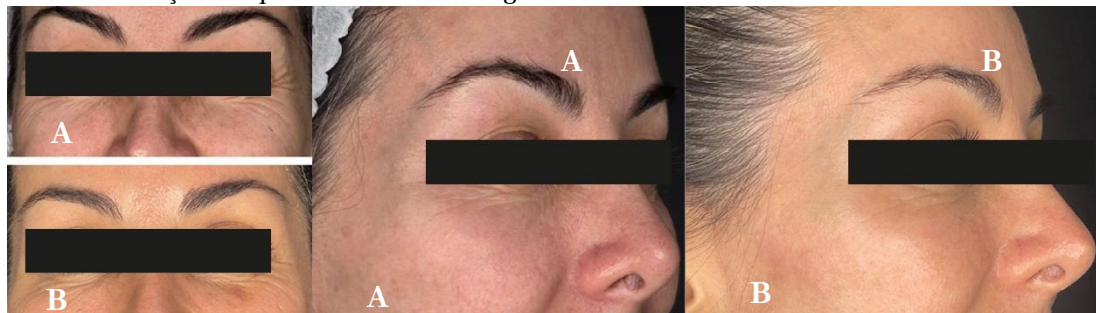


Fonte: Acervo próprio (2026).

RESULTADOS CLÍNICOS

A paciente tratada com três sessões de PN REGENER® apresentou melhora clínica visível, com especialmente na uniformidade da superfície cutânea e na atenuação de linhas finas. Também foi observado aumento significativo da elasticidade da pele e redução da profundidade das rugas após o tratamento com PN. Esses achados podem ser visualizados na Figura 7, na qual a imagem A representa a condição inicial e a imagem B evidencia o resultado final do tratamento, o que reforça a eficácia do protocolo utilizado.

Figura 7 - Resultado da análise comparativa por fotografia profissional antes (A) e após a terceira sessão (B), evidenciando a evolução do quadro clínico das regiões tratadas.



Fonte: Acervo próprio (2026).

Durante o período de acompanhamento clínico, não foram observadas complicações graves ou eventos adversos relevantes. Os efeitos imediatos limitaram-se à presença de hiperemia leve e edema discreto e transitório, os quais se resolveram espontaneamente, sem necessidade de

intervenção adicional. Esses achados indicam perfil de segurança favorável do procedimento nas condições avaliadas.

DISCUSSÃO

O presente estudo integrou evidências *in vitro* e *in vivo* que demonstram o potencial regenerativo e bioestimulador dos polinucleotídeos (PNs) sobre células cutâneas humanas, bem como seus efeitos estruturais na região periorbital inferior, uma das áreas mais suscetíveis às alterações morfofuncionais associadas ao envelhecimento cutâneo. A estratégia translacional adotada, combinando modelos celulares de inflamação e senescência com métodos clínicos objetivos de avaliação tecidual, permitiu estabelecer uma relação coerente entre mecanismos moleculares, respostas celulares e desfechos estruturais mensuráveis, em consonância com o arcabouço conceitual descrito por Varani et al.⁴ e Fisher et al.⁵ sobre envelhecimento dérmico e remodelação da matriz extracelular.

Na etapa *in vitro*, a formulação de polinucleotídeos utilizada como amostra experimental (PN Regener®) demonstrou perfil de biocompatibilidade adequado na concentração de 5%, com preservação da morfologia celular e ausência de citotoxicidade significativa em fibroblastos e queratinócitos, mesmo sob condições experimentais de estresse. Esses achados corroboram a literatura que descreve os PNs como biopolímeros altamente purificados, derivados de DNA, com excelente tolerabilidade tecidual e baixo potencial citotóxico, característica atribuída à sua degradação fisiológica por nucleases em desoxirribonucleotídeos biocompatíveis (7-9).

A rápida degradação dos PNs e o subsequente reaproveitamento metabólico dos nucleotídeos pela via de salvamento representam um mecanismo central para a segurança e eficácia dessas moléculas. Conforme descrito por Marques et al.⁷ e Abuyousif et al.⁹, essa via fornece substratos para síntese de DNA, RNA e proteínas estruturais, reduzindo a demanda energética celular em condições de estresse e evitando acúmulo intracelular de metabólitos potencialmente pró-inflamatórios. Tal característica explica, em parte, a ausência de respostas inflamatórias exacerbadas observadas nos modelos celulares avaliados.

Os modelos de estresse epitelial empregados confirmaram aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias em queratinócitos expostos ao lauril sulfato de sódio (SLS), validando o protocolo experimental como representativo de inflamação cutânea induzida por agentes químicos, conforme previamente descrito por Park et al.¹⁶ e Abuyousif et al.⁹. A redução expressiva de IL-1, IL-6 e TNF- α após o tratamento com PN Regener® evidencia um efeito anti-inflamatório consistente, compatível com a ativação dos receptores de adenosina A₂A após a degradação enzimática dos PNs. Bartoletti et al.¹⁷ demonstrou que essa ativação resulta na inibição da via NF- κ B e no aumento de mediadores pró-resolução, promovendo a transição de um microambiente

inflamatório para um estado mais favorável à regeneração tecidual.

Do ponto de vista funcional, a redução da inflamação foi acompanhada pela recuperação da viabilidade e da atividade celular, sugerindo que os PNs não apenas atenuam o estresse inflamatório, mas também favorecem a sobrevivência e a proliferação celular em condições adversas. Esse efeito pode ser explicado pela melhora do microambiente extracelular. Conforme descrito por Varani et al.⁴ e Fisher et al.⁵, a fragmentação do colágeno e a perda da tensão mecânica da matriz extracelular comprometem a função fibroblástica durante o envelhecimento cutâneo. A redução da atividade das metaloproteinases e a preservação da matriz extracelular promovidas pelos PNs favorecem o restabelecimento dessa tensão mecânica, contribuindo para maior síntese de colágeno, manutenção da atividade metabólica celular e melhora da firmeza, elasticidade e qualidade dérmica.

Os resultados de expressão gênica confirmaram aumento significativo da síntese de colágeno tipo I e elastina em fibroblastos tratados com PN Regener®, indicando um efeito bioestimulador direto sobre a produção de proteínas estruturais essenciais da matriz extracelular. Esses achados estão alinhados com os relatos de Abuyousif et al.⁹, que observaram estímulo significativo à produção de colágeno em fibroblastos tratados com complexos de PNs, bem como com Cavallini et al.^{8,18}, que descrevem a atuação dos PNs como *scaffold* tridimensional viscoelástico, capaz de fornecer suporte físico e biofísico para reorganização fibrilar e deposição de nova matriz dérmica.

No contexto *in vivo*, os achados clínicos corroboraram de forma consistente os resultados laboratoriais. A avaliação ultrassonográfica e tridimensional demonstrou aumento da espessura dérmica, redensificação ecográfica e ganho volumétrico mensurável na região periorbital inferior. A redução da banda subepidérmica hipoeocogênica observada é particularmente relevante, uma vez que essa estrutura é reconhecida como marcador de envelhecimento cutâneo e dano dérmico, estando associada à fragmentação do colágeno e à desorganização da matriz extracelular.^{4-5,19}

Esses achados estão em consonância com estudos que investigaram especificamente o uso de PNs na região periocular. Park et al.¹⁶, Jeong et al.^{1,9}, Lee et al.¹⁸ e Kim et al.¹⁵ demonstraram, por meio de avaliações clínicas, ecográficas e morfológicas, melhora significativa da espessura dérmica, elasticidade e qualidade da pele na região dos olhos após a aplicação de polinucleotídeos de alto peso molecular. Kim et al.¹⁵ destacaram ainda que a arquitetura tridimensional poligonal dessas moléculas confere suporte estrutural duradouro, aspecto particularmente relevante em áreas de pele fina e delicada, como a região periorbital.

A técnica de microagulhamento superficial empregada neste estudo, com profundidade padronizada de 0,25 mm e sem indução de sangramento, mostrou-se adequada para a região

tratada, permitindo permeação eficiente do ativo e manutenção de um perfil de segurança favorável. Conforme descrito por Fisher et al.⁵, estímulo mecânico controlado é capaz de ativar vias de mecanotransdução dérmica, potencializando a resposta fibroblástica e a remodelação da matriz extracelular, o que pode ter exercido efeito sinérgico com as propriedades bioquímicas e estruturais dos PNs.

Do ponto de vista clínico-funcional, os resultados obtidos sustentam o conceito dos PNs como estratégia de *priming* dérmico, preparando o tecido para procedimentos subsequentes mais invasivos, como lasers, peelings químicos e preenchimentos com ácido hialurônico. Essa abordagem é defendida por Bartoletti et al.¹⁷ e Cavallini et al.⁸, que propõem o uso sequencial de bioestimuladores como etapa inicial de protocolos integrados de rejuvenescimento, visando otimizar respostas regenerativas e aumentar a previsibilidade clínica.

Apesar das limitações inerentes ao número reduzido de participantes na etapa clínica, especialmente pelo delineamento baseado em um único caso (n=1), os achados clínicos devem ser interpretados com cautela, não sendo possível estabelecer generalizações ou inferências definitivas sobre eficácia clínica populacional. Embora os resultados obtidos tenham demonstrado consistência entre os dados laboratoriais e as avaliações in vivo, trata-se de uma observação exploratória e preliminar, sujeita à variabilidade individual e sem poder estatístico para extrapolação clínica ampla. Nesse contexto, os resultados apresentados devem ser compreendidos como evidência inicial de potencial regenerativo e bioestimulador dos polinucleotídeos, reforçando a necessidade de estudos clínicos futuros com amostras maiores, grupos controle, randomização e acompanhamento longitudinal para validação dos efeitos observados. Ainda assim, a coerência entre os mecanismos celulares identificados in vitro, os achados estruturais obtidos por métodos objetivos de imagem e o respaldo da literatura internacional conferem relevância translacional aos dados apresentados.

CONCLUSÃO

Em conjunto, os resultados laboratoriais e clínicos deste estudo demonstram que os polinucleotídeos exercem efeitos regenerativos relevantes sobre o tecido cutâneo, atuando por mecanismos fisiológicos que envolvem modulação inflamatória, estímulo fibroblástico, reorganização da matriz extracelular e aumento da espessura dérmica. A formulação de polinucleotídeos utilizada como amostra experimental (PN Regener®) apresentou perfil de biocompatibilidade adequado, sem indução de citotoxicidade ou resposta inflamatória exacerbada, mesmo em condições de estresse celular e em área clínica de elevada sensibilidade tecidual, como a região periorbital.

Os achados obtidos indicam que a bioestimulação dérmica promovida pelos

polinucleotídeos não se limita a um efeito hidratante transitório, mas envolve processos estruturais mensuráveis de regeneração e remodelação tecidual, corroborados por análises ultrassonográficas e tridimensionais. Essa atuação integrada, baseada em vias metabólicas e mecânicas reconhecidas, sustenta o uso dos polinucleotídeos como biomateriais regenerativos de interesse na medicina estética e regenerativa.

Embora os resultados sejam promissores, estudos adicionais com amostras clínicas ampliadas, acompanhamento longitudinal e comparação entre diferentes formulações de polinucleotídeos são necessários para aprofundar a compreensão de sua durabilidade, mecanismos celulares específicos e potencial sinergia com outras abordagens terapêuticas. Ainda assim, os dados apresentados reforçam o papel dos polinucleotídeos como ferramentas biologicamente fundamentadas para protocolos de rejuvenescimento cutâneo não cirúrgico, especialmente em regiões de pele fina e envelhecimento precoce, como a área periorbital.

Financiamento: Este estudo não recebeu financiamento financeiro de agências públicas, privadas ou instituições sem fins lucrativos. O fabricante/distribuidor do PN Regener® forneceu o produto utilizado na pesquisa, sem participação no delineamento do estudo, na análise dos dados, na interpretação dos resultados ou na elaboração do manuscrito.

Conflito de interesses: O fabricante/distribuidor do PN Regener® forneceu o produto utilizado neste estudo. Os autores declaram que não receberam remuneração, honorários, consultoria ou qualquer incentivo financeiro relacionado à elaboração, condução ou publicação deste trabalho. Os autores declaram não possuir vínculo empregatício, consultoria, participação societária ou qualquer outro interesse financeiro relacionado ao fabricante.

REFERÊNCIAS

1. Mendelson B, Wong CH. Anatomy of the aging face. *Clin Plast Surg*. 2012;39(2):147-58. doi:10.1016/j.cps.2012.01.003.
2. Cotofana S, Fratila AA, Schenck TL, Redka-Swoboda W, Zilinsky I, Pavicic T. The anatomy of the aging face: a review. *Facial Plast Surg*. 2016;32(3):253-60. doi:10.1055/s-0036-1582234.
3. Swift A, Liew S, Weinkle S, Garcia JK, Silberberg MB. The facial aging process from the perspective of aesthetics. *Aesthetic Surg J*. 2021;41(Suppl 1):S10-S18. doi:10.1093/asj/sjaa335.
4. Varani J, Dame MK, Rittie L, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin. *Am J Pathol*. 2006;168(6):1861-8. doi:10.2353/ajpath.2006.051302.
5. Fisher GJ, Quan T, Purohit T, et al. Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2016;136(5):953-60. doi:10.1016/j.jid.2016.01.023.
6. Langton AK, Sherratt MJ, Griffiths CEM, Watson REB. A new wrinkle on old skin: the role of elastic fibres in skin ageing. *Int J Cosmet Sci*. 2018;40(4):325-33. doi:10.1111/ics.12460.
7. Marques C, et al. Polynucleotides in regenerative dermatology: molecular mechanisms and clinical applications. *Aesthetic Plast Surg*. 2025;49(2):345-58. doi:10.1007/s00266-024-

03589-7.

8. Cavallini M, Papagni M, Polla L, et al. Polynucleotides: a new class of dermal bio-stimulators. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021;74(2):405-12. doi:10.1016/j.bjps.2020.08.061.
9. Abuyousif HS, Alghamdi MA, Alzahrani A, et al. Regenerative and anti-inflammatory effects of polynucleotides in human dermal fibroblasts. *Cells*. 2025;14(3):421. doi:10.3390/cells14030421.
10. Aust MC, Fernandes D, Kolokythas P, Kaplan HM, Vogt PM. Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(4):1421-9. doi:10.1097/PRS.0b013e31816a57d4.
11. Lima EVA, Lima MMA, Takano D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da técnica. *Surg Cosmet Dermatol*. 2015;7(3):211-6.
12. Wortsman X. Sonography of the skin: high-frequency ultrasound. *J Ultrasound Med*. 2012;31(4):523-36. doi:10.7863/jum.2012.31.4.523.
13. Polańska A, Dańczak-Pazdrowska A, Silny W, Jenerowicz D. High-frequency ultrasonography in monitoring the effects of aesthetic procedures. *Skin Res Technol*. 2017;23(2):169-76. doi:10.1111/srt.12320.
14. Choi SY, Park KY, Yoon JH. Polynucleotide-based biomaterials for skin regeneration. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(1):12-20. doi:10.1111/jocd.15621.
15. Kim JH. Structural and biological properties of polynucleotide hydrogels in skin regeneration. *Biomater Res*. 2024;28:12. doi:10.1186/s40824-024-00356-9.
16. Park KY, Kim HK, Kim SE, et al. Clinical efficacy of polynucleotide filler on periorbital wrinkles: a prospective study. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(2):182-8. doi:10.1111/jocd.12200.
17. Bartoletti G, Righi A, Mercuri SR. Adenosine A2A receptor activation in skin regeneration. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10542. doi:10.3390/ijms221910542.
18. Lee JH, Kim YJ, Park KY. Clinical evaluation of polynucleotide-based skin booster in the periorbital area. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(2):181-6.
19. Jeong GJ, Lee YB, Choi JW, et al. Polynucleotide filler for infraorbital rejuvenation: clinical and histologic evaluation. *Dermatol Surg*. 2019;45(7):948-54. doi:10.1097/DSS.0000000000001843.

Autor Responsável:

Ana Paula Leal Nascimento Scopel Gomes
E-mail: draanapaulascopel@live.com
 <https://orcid.org/0009-0008-7738-3421>