

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

BENEFÍCIOS DO POLIDESOXIRRIBONUCLEOTÍDEO NA ACELERAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO, REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO E AUMENTO DA REGENERAÇÃO ÓSSEA NA MEDICINA DENTÁRIA: REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Trabalho submetido por
MIRELLY JOAQUINA FREITAS MOREIRA
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

BENEFÍCIOS DO POLIDESOXIRRIBONUCLEOTÍDEO NA ACELERAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO, REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO E AUMENTO DA REGENERAÇÃO ÓSSEA NA MEDICINA DENTÁRIA: REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Trabalho submetido por
MIRELLY JOAQUINA FREITAS MOREIRA
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Profª. Doutora Inês Carpinteiro

julho de 2025

AGRADECIMENTOS

Esta dissertação marca o fim de uma etapa e a realização de um sonho construído com amor, apoio e a presença constante de pessoas muito especiais.

À minha orientadora, Prof.^a Doutora Inês Carpinteiro, pela orientação, paciência, confiança, e todo conhecimento passado. Aos professores e colegas da Faculdade Egas Moniz, pela partilha de saberes e experiências que tanto contribuíram para o meu crescimento.

Ao grupo de amigos G20, que tornou esta jornada mais leve e luminosa, cada um com seu jeitinho especial. À minha dupla e amiga de todos os dias, Evandra Piecho, por todo apoio e cumplicidade, admiro-te pela tua generosidade e por nunca medires esforços para me ajudar, e não menos importante uma agradecimento especial por ter me apresentado tantos bons restaurantes em Lisboa, levo nossa amizade para a vida.

À minha irmã preferida, Grasi, pela fé inabalável em mim, mesmo à distância, por me ouvir nos momentos de desabafo, e me ajudar tanto, sei que posso contar com você, da mesma forma que estou sempre presente para você.

Aos meus pais, Maisa e Célio, por acreditarem nos meus sonhos e terem investido tanto em mim, estando ao meu lado em cada passo. Aos meus avós, em especial à vovó Joaquina que sempre cuidou tão bem de mim, à vovó Alzina, de quem sinto eternas saudades, e ao vovô Sebastião, meu refúgio no interior de Goiás. Aos meus tios e tias: tia Pauliana, tio Vanderlei, tia Sônia, tia Silene, tia Silvânia, tio Chiquinho, tia Lecilda, pela torcida constante.

À minha eterna dupla do Brasil, Amanda Braga, que tenho imenso carinho e respeito. Ao meu Dindo, Gustavo, por estar presente em cada momento importante, me apoiando. E ao Amaury, por me lembrar que devo me cuidar, mesmo nos dias difíceis.

Aos meus amigos e familiares do Brasil e da Bélgica, que levo no coração, o meu mais sincero e terno agradecimento.

RESUMO

O polidesoxirribonucleótido (PDRN) é conhecido pelas suas propriedades regenerativas, anti-inflamatórias e angiogênicas. Considerando a importância da cicatrização adequada dos tecidos moles, o controle da inflamação e a regeneração óssea para o sucesso de procedimentos como a exodontia, a implantologia e a terapêutica periodontal. É notório que, a utilização de terapias complementares com base em PDRN emerge como uma estratégia promissora para reduzir o tempo de cicatrização, melhorar a qualidade do tecido regenerado e minimizar complicações, especialmente em doentes com fatores de risco sistêmicos, como a diabetes mellitus tipo 1 e 2 ou a terapia com bisfosfonatos. **Metodologia:** Esta monografia foi realizada através de pesquisa nas bases de dados: PUBMED, LILACS, SCIELO e MEDLINE, utilizando critério inclusão pelos descritores em ciência da saúde : “Polidesoxirribonucleotídeos”, “Cicatrização”, “Regeneração Óssea”, “Inflamação”; correlacionado ao tema proposto, em seguida, o resumo, e por fim texto completo. **Objetivos:** Efetuar uma avaliação crítica das propriedades farmacológicas do PDRN. Analisar os seus mecanismos moleculares e celulares. Estes incluem a via A2A, a via NF- κ B e a sinalização Wnt/ β -catenina. Analisar as suas aplicações clínicas em Medicina Dentária no tratamento de mucosite oral, periodontite, preservação do rebordo alveolar e osteonecrose mandibular. Tendo em conta, o seu perfil de segurança e as limitações de utilização. **Conclusão:** Os dados experimentais e clínicos disponíveis indicam que o PDRN pode ter um efeito positivo na cicatrização, reduzindo a inflamação e estimulando a regeneração óssea. Contudo, é necessário que o campo seja alvo de ensaios clínicos randomizados multicêntricos e de longa duração, de modo a permitir a definição de protocolos padronizados de dosagem e administração. Para que a integração do PDRN na prática diária da Medicina Dentária seja segura e eficaz, é essencial padronizar os produtos, monitorizar as reações adversas e avaliar os custos-benefícios.

Palavras-chave: “Polidesoxirribonucleotídeos”, “Cicatrização”, “Regeneração Óssea”, “Inflamação”.

ABSTRACT

Polydeoxyribonucleotide (PDRN) is known for its regenerative, anti-inflammatory and angiogenic properties. Considering the importance of proper soft tissue healing, inflammation control and bone regeneration for successful procedures such as extraction, implantology and periodontal therapy. Notably, the use of complementary treatments based on PDRN is n PDRN is emerging as a promising strategy for reducing healing time, improving the quality of regenerated tissuesing complications, especially in patients with systemic risk factors such as diabetes or bisphosphonate therapy. **Methodology:** This monograph was carried out by searching the following databases: PUBMED, LILACS, SCIELO and MEDLINE, using the selection criteria of the title correlated to the proposed theme, then the abstract, and finally the full text. **Objectives:** To critically evaluate the pharmacological properties of PDRN. To analyze its molecular and cellular mechanisms. These include the A2A adenosine receptor pathway, the NF- κ B pathway and Wnt/ β -catenin signalling. And analyze their clinical applications in dentistry in treating oral mucositis, periodontitis, alveolar ridge preservation and osteonecrosis of the jaw. Taking into account its safety profile and limitations of use. **Conclusion:** The available experimental and clinical data indicate that PDRN can positively affect healing, reducing inflammation and stimulating bone regeneration. However, it is necessary analyze it in the long-term, with multicentre randomized clinical trials, so that standardized dosage and administration protocols can be defined. In order for the integration of PDRN into daily dental practice to be safe and effective, it is essential to standardize products, monitor adverse reactions and assess the cost-benefits.

Keywords: “Polydeoxyribonucleotides”, “Wound Healing”, “Bone Regeneration”, “Inflammation”.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	11
2. DESENVOLVIMENTO.....	15
2.1. OSSO, OSTEOGÊNESE E REMODELAÇÃO ÓSSEA	15
2.1.1. <i>Estrutura e Composição Óssea</i>	<i>15</i>
2.1.2. <i>Osteogênese: Ossificação Intramembranosa e Endocondral</i>	<i>16</i>
2.1.3. <i>Remodelação Óssea.....</i>	<i>17</i>
2.2 MUCOSA ORAL.....	19
2.2.1 <i>Definição e Estrutura Geral.....</i>	<i>19</i>
2.2.2 <i>Cicatrização da Mucosa Oral</i>	<i>21</i>
2.2.3. <i>Mecanismos Intrínsecos da Cicatrização.....</i>	<i>22</i>
2.2.4. <i>Fatores Externos que Influenciam a Cicatrização</i>	<i>23</i>
2.3. PERIODONTO.....	29
2.3.1. <i>Definição e Estrutura Geral.....</i>	<i>29</i>
2.3.2. <i>Composição Celular do Periodonto</i>	<i>30</i>
2.4. INFLAMAÇÃO DOS TECIDOS ORAIS: MECANISMOS, IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E CONSEQUÊNCIAS.....	33
2.5. Polidesoxirribonucleotídeo.....	37
2.5.1. <i>Caracterização e Contextualização.....</i>	<i>37</i>
2.5.2 <i>Mecanismo de Ação Molecular e Celular</i>	<i>41</i>
2.5.3 <i>Aplicações Clínicas do PDRN.....</i>	<i>43</i>
2.5.4 <i>Aplicações na Medicina Dentária.....</i>	<i>43</i>
2.5.5 <i>Perfil de Segurança e Efeitos Adversos.....</i>	<i>48</i>
2.5.6 <i>Limitações do Uso Clínico do PDRN.....</i>	<i>49</i>
3. CONCLUSÃO	51
4. BIBLIOGRAFIA	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração esquemática das estruturas dentárias.....	29
Figura 2. Ilustração esquemática das possíveis aplicações clínicas do PDRN.....	43
Figura 3. Modelo de osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonato em ratinhos	47

LISTA DE ABREVIATURAS

A₂A – Recetor de adenosina A₂A

AGEs – Produtos Finais de Glicação Avançada.

Bcl-2 – Proteína reguladora da apoptose B-cell lymphoma 2

BMP – Proteína Morfogenética Óssea

BMUs– Unidades Multicelulares Ósseas

CBCP – Fosfato de Cálcio Bifásico Colagenado

CD – Antígeno de diferenciação celular (cluster de diferenciação)

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DNCB –2,4-Dinitroclorobenzeno

DMPX –3.7-Dimetil-1-propargilxantina

EGF – Fator de Crescimento Epidérmico

ELISA– *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

FGF – Fator de Crescimento de Fibroblastos

GTP – Guanosina Trifosfato

GTPases – Enzimas que hidrolisam GTP

IGFs – Fator de Crescimento semelhante a insulina

HMGB – *High Mobility Group Box*

IgA – imunoglobulina A secretora

IL – Interleucina

IHH – Proteína *Indian Hedgehog (Hedgehog Indiano)*

IRX1 – Fator de Transcrição *Iroquois Homeobox 1*

LPS – Lipopolissacarídeo

MEC – Matriz Extracelular

MCP-1 – Proteína Químioatraente de Monócitos 1

MMPs – Metaloproteinases de Matriz

NF-κB – Fator Nuclear potenciador de cadeias leves de kappa de células B (*nuclear factor kappa B*)

MRONJ - *Medication-related Osteonecrosis of the Jaw*

OPG – Osteoprotegerina

Osx – Fator de Transcrição Osterix

PDGF – Fatores de Crescimento Derivado de Plaquetas.

PDRN – Polidesoxirribonucleótido

PTH – Hormona Paratireoide

PTHrP– Proteína Relacionada a Hormona Paratiróide

RANK – Recetor ativador do fator nuclear kappa-B

RANKL – Ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa-B

RNA – Ácido Ribonucleico

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

RT-PCR – Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa

RUNX2 – Fator de Transcrição *Runt-Related 2*

SIRT1– *Sirtuin 1*

SOX9 – Fator de Transcrição SRY-Box 9

TGF- β – Fator de Crescimento Transformador Beta

Th – Linfócitos T helper

TEWL – Perda de Água Transepidérmica

TNF – Fator de Necrose Tumoral

UNX – Nefrectomia Unilateral

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Wnt – Via *Wingless-related Integration Site*

Notch – *neurogenic locus notch homolog*

1. INTRODUÇÃO

O êxito terapêutico na especialidade de Medicina Dentária depende, em grande parte, da resposta tecidual após procedimentos cirúrgicos, tais como extrações dentárias, colocação de implantes ou tratamentos periodontais. A cicatrização adequada destes atos clínicos deve ser acompanhada por um controlo da resposta inflamatória e por uma regeneração dos tecidos moles e ósseos saudável.

No entanto, é importante salientar que estes passos fundamentais podem ser influenciados por diversos fatores sistémicos. Entre os fatores de risco mais significativos, destacam-se a diabetes mellitus, o envelhecimento natural, a radioterapia, o tabagismo e a utilização crónica de fármacos imunossuppressores, como os glicocorticoides (Ebersole et al., 2025; Silva, 2021). Nestas situações, a capacidade regenerativa do organismo encontra-se comprometida, o que pode resultar em cicatrizes de progressão lenta, inflamações recorrentes e um risco aumentado de complicações, tais como a osteonecrose dos maxilares ou a falência de implantes dentários.

Nesse sentido, o interesse pelo polidesoxirribonucleótido (PDRN) emergiu precisamente quando as dificuldades biológicas se revelaram mais intratáveis. Trata-se de um polímero de origem no DNA, extraído principalmente de espermatozoides provenientes de espécies piscícolas como a truta-arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) e o salmão-chum (*Oncorhynchus keta*) (Squadrito et al., 2017). O PDRN tem demonstrado efeitos regeneradores, anti-inflamatórios, angiogénicos e imunomoduladores em várias especialidades médicas, como a dermatologia, a ortopedia e a cirurgia plástica (Han et al., 2018).

O presente estudo tem como objetivo principal identificar soluções terapêuticas que sejam mais eficazes na regeneração tecidual, especialmente em pacientes que apresentem fatores de risco acrescidos. A escolha deste tema decorre da necessidade de encontrar estratégias eficazes que potenciem a regeneração tecidual. O uso do PDRN como adjuvante emerge como uma abordagem inovadora, com potencial para acelerar a resposta cicatricial e osteogénica, diminuir o tempo de recuperação e otimizar a qualidade dos tecidos regenerados. Ademais, o seu papel em condições de hipóxia e stress oxidativo, que são comuns em tecidos danificados, torna-se particularmente

relevante. Nestes contextos, o PDRN ativa a via de salvamento celular (salvage pathway), o que permite a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) com menor consumo energético, o que, por sua vez, favorece a proliferação celular e a reparação tecidual (Galeano et al., 2021).

Não obstante o interesse em crescimento, a aplicação do PDRN na Medicina Dentária é ainda limitada. A literatura científica disponível apresenta várias lacunas. A escassez de estudos clínicos robustos, com amostras representativas e acompanhamento a longo prazo, é uma realidade. Até ao momento, não foram estabelecidos protocolos terapêuticos bem definidos em termos de dosagem, frequência ou via de administração. Adicionalmente, a falta de conhecimento por parte de muitos profissionais de saúde oral sobre os benefícios desta molécula constitui um obstáculo à sua utilização mais generalizada. Fatores como o custo elevado, a ausência de regulamentação específica e a falta de formação adequada contribuem para este cenário (Lee et al., 2024).

Adicionalmente, observa-se que muitos estudos sobre o PDRN se centram em cenários não relacionados com a medicina dentária. Embora os efeitos sobre os recetores de adenosina (A_{2A}), que contribuem para a modulação da inflamação e a estimulação da angiogénese, e a sua relação com a síntese de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) e Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- β), sejam conhecidos, ainda existe pouca investigação direcionada à regeneração de tecidos específicos da cavidade oral, como o osso alveolar, a mucosa oral ou o periodonto (Kim et al., 2021; Shin et al., 2023).

Neste cenário, a presente revisão narrativa visa compilar e avaliar criticamente os dados disponíveis sobre o PDRN, com ênfase nas suas propriedades farmacológicas, nos mecanismos moleculares envolvidos e nas suas potenciais aplicações clínicas em medicina dentária. O objetivo é compreender como esta molécula pode contribuir para a melhoria da cicatrização, a redução da inflamação e a promoção da regeneração óssea e dos tecidos moles em contextos clínicos. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PUBMED, LILACS, SCIELO e MEDLINE, sem restrição temporal. Procedeu-se à utilização dos descritores "polidesoxirribonucleótídeo", "cicatrização", "inflamação" e "regeneração óssea", que foram cruzados entre si em modo de pesquisa avançada. A seleção dos artigos foi

efetuada de acordo com critérios predeterminados, que incluíram a triagem pelo título, a leitura do resumo e uma leitura subsequente integral para confirmação da pertinência. Foram incluídos estudos em língua portuguesa e inglesa.

A estrutura da monografia foi delineada com o propósito de proporcionar uma compreensão progressiva e integrada do tema. O estudo inicia-se com uma contextualização dos tecidos orais e dos seus processos biológicos de cicatrização e inflamação. A caracterização físico-química e farmacológica do PDRN é apresentada seguidamente, juntamente com a descrição dos seus mecanismos de ação e a exposição das principais evidências clínicas e experimentais. Por fim, abordam-se o perfil de segurança, os efeitos adversos conhecidos, as limitações práticas da sua utilização e as perspectivas para futuras investigações. Com esta abordagem, pretende-se fornecer uma perspetiva crítica e fundamentada sobre o potencial terapêutico do PDRN, contribuindo para a sua melhor compreensão e possível aplicação na prática clínica dentária.

Benefícios do polidesoxirribonucleotídeo na aceleração da cicatrização, redução da inflamação e aumento da regeneração óssea na medicina dentária: revisão narrativa de literatura

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Osso, osteogênese e remodelação óssea

2.1.1. Estrutura e Composição Óssea

A estrutura óssea é um exemplo notável de um material biológico hierárquico, composto por fases inorgânicas e orgânicas que conferem resistência e tenacidade excepcionais. A fase inorgânica é predominantemente composta por cristais de hidroxiapatita carbonatada, enquanto a fase orgânica é principalmente constituída por colagénio do tipo I (Hart et al., 2020; Liu et al., 2016).

A organização hierárquica do osso estende-se desde o nível molecular até ao macroscópico. A nível nanométrico, os cristais de hidroxiapatita são periodicamente depositados nas zonas de lacunas das fibrilas de colágeno durante o processo de bio mineralização óssea. Essa disposição hierárquica cria heterogeneidades nanomecânicas que permitem uma alta dissipação de energia e resistência à fratura (Hart et al., 2020; Liu et al., 2016).

Além disso, o osso possui uma estrutura multidimensional que inclui características macroscópicas, microscópicas, orgânicas e inorgânicas. A estrutura macroscópica do osso pode ser dividida em osso cortical e trabecular, cada um com funções e propriedades mecânicas distintas. O osso cortical é denso e fornece suporte estrutural, ao passo que o osso trabecular é mais poroso e contribui para a absorção de impacto e a distribuição de cargas (Zimmermann & Ritchie, 2015).

A nível celular, o osso é mantido por um equilíbrio dinâmico entre os processos de modelagem e remodelação, regulados por células como os osteoblastos, os osteoclastos e os osteócitos. Estes processos são influenciados por fatores hormonais e mecânicos, que garantem a adaptação do osso às necessidades funcionais (Zimmermann & Ritchie, 2015).

2.1.2. Osteogénese: Ossificação Intramembranosa e Endocondral

A osteogénese é o processo de formação óssea que ocorre através de dois mecanismos principais: a ossificação intramembranosa e a ossificação endocondral. O desenvolvimento do esqueleto depende destes processos, que têm implicações significativas na medicina dentária, especialmente na regeneração óssea.

A ossificação Intramembranosa ocorre diretamente a partir de células mesenquimais que se diferenciam em osteoblastos, sem a formação prévia de um modelo cartilaginoso. Este processo é predominante na formação dos ossos planos do crânio e da face. Durante a ossificação Intramembranosa, as células mesenquimais condensam-se e diferenciam-se em osteoblastos, que começam a secretar matriz óssea. Esta matriz mineraliza-se, formando trabéculas ósseas que se fundem para formar o osso compacto. Este processo é regulado por vários fatores de crescimento e sinais moleculares, como: TGF- β , Proteína Morfogenética Óssea (BMP), Via *Wingless-related integration site* (Wnt) , Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF), VEGF e *neurogenic locus notch homolog* (Notch) (Berendsen & Olsen, 2015; Galea et al., 2021).

Contudo, a ossificação Endocondral envolve a formação de um modelo cartilaginoso que é subsequentemente substituído por osso. Este processo é crucial para o desenvolvimento dos ossos longos e da base do crânio. Inicialmente, as células mesenquimais diferenciam-se em condrócitos, que, por sua vez, formam um modelo de cartilagem hialina. Os condrócitos proliferam, hipertrofiam e, eventualmente, sofrem apoptoses, um processo que permite a invasão de vasos sanguíneos e células osteoprogenitoras. Estas células diferenciam-se em osteoblastos. Estes depositam matriz óssea sobre o modelo cartilaginoso mineralizado. Este processo é regulado por fatores como Proteína *Indian Hedgehog* (IHH) , proteína relacionada a hormona paratiróide (PTHrP), BMPs, WNTs e FGFs, e envolve a ação de fatores de transcrição: SRY-Box 9(SOX9), *Runt-Related 2* (RUNX2) e Osterix (OSX) (Franz-Oodendaal, 2011; Runyan & Gabrlick, 2017).

Estes fatores de crescimento e sinais moleculares possuem funções como por exemplo; UNX, é essencial para a diferenciação de osteoblastos em ambos os

processos.; SOX9, é crucial para a diferenciação de condrócitos na ossificação endocondral; BMPs e TGF- β , que regulam a proliferação e diferenciação celular em ambos os tipos de ossificação; e o Wnt, que é importante para a regulação da formação óssea e manutenção da homeostase óssea. Estes mecanismos são finamente regulados por interações entre fatores de transcrição, sinais moleculares e o microambiente celular, garantindo a formação e manutenção adequadas do tecido ósseo (Mackie et al., 2008).

2.1.3 Remodelação Óssea

A remodelação óssea constitui um processo contínuo e dinâmico que se perpetua ao longo da vida, que é fundamental para a preservação da integridade estrutural e funcional do esqueleto. Este mecanismo compreende a remoção de tecido ósseo envelhecido ou danificado, realizada por osteoclastos, seguida da sua substituição por nova matriz óssea sintetizada por osteoblastos. No decurso deste ciclo, o tecido ósseo adapta-se às solicitações mecânicas a que está sujeito, garantindo a reparação de microlesões que ocorrem no quotidiano (Arias et al., 2018).

Este processo é conduzido por unidades multicelulares ósseas (BMUs), compostas por diferentes tipos de células especializadas. O ciclo de remodelação pode ser segmentado em três fases principais: reabsorção, reversão e formação. Durante a fase de remodelação óssea, os osteoclastos iniciam um processo enzimático de degradação da matriz mineralizada, resultando na reabsorção do osso antigo. A fase subsequente é designada como de reversão, na qual se observam células mononucleares — possivelmente pré-osteoblastos — envolvidas na preparação da superfície óssea para a subsequente formação óssea. Por fim, na fase formadora, os osteoblastos depositam uma nova matriz osteoide, a qual se mineraliza progressivamente (Arias et al., 2018).

A regulação da remodelação óssea apresenta uma natureza multifatorial, envolvendo uma interação complexa entre fatores sistémicos e locais. No que diz respeito aos reguladores endócrinos, é possível destacar a hormona paratireoidea (PTH), o calcitriol, as hormonas do crescimento, os glucocorticoides, as hormonas tireoideas e as hormonas sexuais. A nível local, os fatores de crescimento semelhante a insulina (IGFs), as prostaglandinas, TGF- β , as BMPs e várias citocinas desempenham

papéis determinantes (Arias et al., 2018).

Um sistema particularmente relevante na coordenação entre as fases de reabsorção e formação é o eixo recetor ativador do fator nuclear kappa-B (RANK), ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL) osteoprotegerina. A ligação do RANKL ao seu recetor RANK nos pré-osteoclastos estimula a sua diferenciação e atividade, promovendo a reabsorção óssea. Por outro lado, a osteoprotegerina atua como recetor isca, inibindo-a (Hadjidakis & Androulakis, 2006).

Para além da regulação bioquímica, a remodelação óssea é profundamente influenciada por estímulos mecânicos. A aplicação de carga mecânica modula a atividade dos osteócitos, que funcionam como sensores de tensão, conduzindo a alterações na expressão de mediadores locais, como o próprio sistema RANK/RANKL/Osteoprotegerina (OPG). Estudos demonstram que a estimulação mecânica pode modificar a taxa de ligação e desligamento entre estes mediadores, afetando diretamente o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea (Ashrafi et al., 2020).

Com base em estudos feitos por Rogers et al., (2006), a remodelação óssea é afetada também por fármacos como os bisfosfonatos, é imprescindível que se verifiquem e analisem aspetos relativos a esta questão: Os bifosfonatos são fármacos utilizados no tratamento da osteoporose e outras patologias ósseas, tais como mieloma múltiplo, tumores ósseos, metástases ósseas, doença de Paget e artrite reumatoide. A sua ação farmacológica consiste na inibição da atividade dos osteoclastos, células envolvidas na remodelação dos tecidos ósseos. Estas substâncias inibem significativamente a reabsorção óssea, mas também reduzem substancialmente a formação óssea, o mecanismo depende fundamentalmente da estrutura química podendo ser:

- Os bisfosfonatos não nitrogenados, tais como o clodronato e o etidronato, sofrem uma conversão em análogos de ATP não hidrolisáveis no interior dos osteoclastos, resultando na ocorrência da apoptoses celular (Rogers et al., 2000, 2020).
- Os bisfosfonatos nitrogenados, tais como o alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato, apresentam uma ação inibitória sobre a

enzima farnesil pirofosfato síntese (FPPS) na via do mevalonato, através do bloqueio da prenilação de pequenas enzimas que hidrolisam GTP (guanosina trifosfato) (GTPases), que são fundamentais para a sobrevivência, mobilidade e adesão dos osteoclastos (Rogers et al., 2006, 2020).

Importa salientar que, apesar da eficácia clínica comprovada, o uso continuado de bisfosfonatos tem sido relacionado a efeitos secundários substanciais. A osteonecrose dos maxilares (denominada MRONJ - Medication-related Osteonecrosis of the Jaw) representa uma complicação preocupante, que merece atenção. Esta patologia caracteriza-se pela morte de células como osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e células endoteliais, e também epiteliais e fibroblastos. Esta morte celular provoca problemas no crescimento de novos vasos sanguíneos e no reparo dos tecidos. A MRONJ apresenta uma maior prevalência no osso maxilar, onde a alta taxa de remodelação e a exposição recorrente a microtraumas propiciam a sua manifestação (Yarom et al., 2019).

A relevância da remodelação óssea para a medicina dentária é inquestionável. Visto que a referida, regula a manutenção do volume e da densidade do osso alveolar, influencia a estabilidade de implantes osteointegrados, e o seu desequilíbrio influencia em patologias como a MRONJ, é de suma importância ter opções de tratamentos regenerativos como o PDRN, em casos onde seja necessário auxiliar na “normalização” deste processos.

2.2 Mucosa oral

2.2.1 Definição e Estrutura Geral

A mucosa oral, que é uma estrutura membranosa, reveste a cavidade oral, onde desempenha funções essenciais, tais como a proteção, função sensorial e a secreção salivar. É composta por dois componentes principais: o epitélio e o tecido conjuntivo subjacente, denominado lâmina própria.

O epitélio da mucosa oral apresenta-se predominantemente como um epitélio escamoso estratificado, que pode exibir queratinização ou não, consoante a região. Nas

áreas do palato duro e da gengiva, o epitélio é queratinizado, semelhante à epiderme, o que lhe confere maior resistência à abrasão mecânica. Nas zonas da mucosa oral, pavimento da boca e parte de baixo da língua, o epitélio não é queratinizado, possibilitando maior flexibilidade e elasticidade. A superfície dorsal da língua possui um epitélio especializado. Este pode ser considerado um mosaico de epitélios queratinizados e não queratinizados (Dawson et al., 2013).

A lâmina própria é um tecido conjuntivo rico em fibras de colágeno e elásticas, os tipos de colágeno que predominam são: tipo I, que da resistência mecânica e suporte estrutural; e tipo III que auxilia para a elasticidade dos vasos sanguíneos e nervos, também presentes na lâmina própria. Este tecido fornece suporte estrutural e nutrição ao epitélio. A mucosa oral também contém células imunitárias, tais como os macrófagos e os linfócitos, que têm um papel fundamental na proteção contra agentes patogênicos (Meng, Yang, & Liu, 2022; Şenel, 2021).

A função da barreira da mucosa oral é multifacetada, abrangendo barreiras físicas, microbiológicas e imunológicas: a barreira física é formada pelas células epiteliais e pelas suas junções intercelulares, que impedem a entrada de microorganismos e de substâncias tóxicas; a barreira microbiológica é composta pela microbiota oral, que interage com o sistema imunitário para manter a homeostase e prevenir infecções; a barreira imunológica é composta pela atividade de células imunitárias e moléculas antimicrobianas, tais como as defensinas, sendo de extrema importante citar a imunoglobulina A secretora (IgA), um anticorpo, típico nas superfícies das mucosas, que assume um papel central na manutenção da imunidade local. A IgA atua promovendo a exclusão imunitária, impedindo a adesão e a penetração de patógenos no epitélio, além de modular a composição da microbiota, contribuindo para a homeostase local sem induzir inflamação significativa. A associação da estrutura em questão com o componente secretor confere-lhe resistência à degradação proteolítica, permitindo que a IgA funcione como uma barreira adaptativa adicional. Esta complementa a ação das células imunitárias e das moléculas antimicrobianas na proteção contra agentes infecciosos e na manutenção do equilíbrio entre o hospedeiro e os microrganismos comensais (Hand & Reboldi, 2021; Şenel, 2021; Zhao et al., 2022).

2.2.2 Cicatrização da Mucosa Oral

O processo de cicatrização da mucosa oral é amplamente reconhecido pela sua eficácia, destacando-se pela sequência de fases compostas por : hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. Em comparação com a pele, este processo revela-se mais rápido e com uma tendência muito menor à formação de cicatrizes, facto que o torna um modelo privilegiado para o estudo da reparação tecidular (Overmiller, Sawaya, Hope, & Morasso, 2022).

Imediatamente após uma lesão, inicia-se a fase de hemostasia, desencadeada pelo dano dos vasos sanguíneos provocando um processo de sangramento. Inicialmente, os vasos sanguíneos sofrem uma contração, de modo a interromper o fluxo sanguíneo. Posteriormente, as plaquetas são ativadas e agregadas, de modo a selar a parede do vaso sanguíneo rompido. Como resultado, forma-se um coágulo de fibrina, cuja função é a de promover a adesão das plaquetas e das células sanguíneas no local da ferida, ele atua como um suporte inicial rico em fatores de crescimento que, por sua vez, recrutam células para os subsequentes estágios de cicatrização de feridas. Segue-se a fase inflamatória, marcada pelo recrutamento célere de neutrófilos e macrófagos para o local da ferida. Estas células são fundamentais na limpeza de detritos celulares e na defesa contra potenciais agentes patogénicos. Curiosamente, na mucosa oral, esta resposta inflamatória tende a ser menos intensa e mais breve do que na pele, o que favorece uma recuperação mais rápida e com menor fibrose (Pereira & Sequeira, 2021; Overmiller et al., 2022).

Na fase de proliferação, observa-se uma notável atividade celular, os fibroblastos iniciam a produção de colágeno: tipo I e o colágeno tipo III. O colágeno tipo III é predominante nas fases iniciais da cicatrização, sendo aos poucos substituído por colágeno I, presente em maior quantidade na matriz extracelular madura. Concomitantemente, os queratinócitos se multiplicam e migram para recobrir a superfície lesionada, e decorre o processo de angiogénese, que assegura a revascularização do tecido em regeneração, fornecendo os nutrientes necessários à continuidade da reparação (Overmiller et al., 2022; Iglesias-Bartolome et al., 2018).

A fase final, conhecida como remodelação, envolve a reorganização da matriz

extracelular e a substituição progressiva do tecido cicatricial por um tecido funcional e bem estruturado. Esta fase, embora mais prolongada, tende a decorrer de forma mais eficiente na mucosa oral, originando um epitélio regenerado com poucas marcas residuais do processo lesivo (Overmiller et al., 2022; Yuan et al., 2025).

A capacidade superior de cicatrização da mucosa oral, face à pele, deve-se a vários fatores locais. Entre eles, destaca-se a ação da saliva, que contém compostos antimicrobianos e fatores de crescimento com propriedades reparadoras, bem como uma expressão genética e epigenética diferenciada, que regula com maior eficácia as fases inflamatória e proliferativa da cicatrização (Overmiller et al., 2022; Waasdorp, Krom, Bikker, van der Meulen, & van der Velden, 2021).

2.2.3. Mecanismos Intrínsecos da Cicatrização

Após compreendida a dinâmica geral da cicatrização na mucosa oral, importa aprofundar os mecanismos celulares e moleculares que tornam esse processo particularmente eficiente. Estes mecanismos, regulados por uma série de sinais bioquímicos, envolvem fatores de crescimento, interações entre células epiteliais e do tecido conjuntivo, remodelação da matriz extracelular e expressão genética diferenciada.

Entre os principais mediadores envolvidos estão os fatores de crescimento. O fator de VEGF assume um papel crucial na promoção da angiogénese, fundamental para restaurar o suprimento sanguíneo na área lesada e garantir oxigenação e nutrição adequadas ao tecido em reparação (Overmiller, Sawaya, Hope, & Morasso, 2022). O TGF- β regula a proliferação e diferenciação de queratinócitos e fibroblastos e modula a resposta inflamatória local (Werner, Krieg, & Smola, 2007). Já o EGF, estimula a migração e proliferação dos queratinócitos, sendo determinante para acelerar a reepitelização (Villarreal-Ponce et al., 2020).

Os queratinócitos, células epiteliais predominantes na mucosa oral, são responsáveis pela cobertura rápida da ferida. Facilitados pela ação de metaloproteinases de matriz (MMPs), que degradam a matriz extracelular (MEC), salientando que proliferação e migração dos queratinócitos através do leito da ferida acontece para

restaurar a integridade do epitélio. A interação com fibroblastos é fundamental: os queratinócitos induzem a produção de fatores de crescimento por parte dos fibroblastos, que, por sua vez, promovem a sua proliferação e migração (Werner et al., 2007).

Por sua parte, os fibroblastos orais sintetizam colágeno (tipo I e III) e outros componentes da MEC, formando a base do tecido de granulação. Sob influência de fatores como o TGF- β , podem adquirir um fenótipo contrátil de mio fibroblasto, contribuindo para o encerramento eficaz da ferida (Chiquet, Katsaros, & Kletsas, 2015).

Além disso, as células-tronco basais do epitélio oral, como as que expressam Fator de Transcrição *Iroquois Homeobox 1* (IRX1), desempenham um papel importante na manutenção e renovação do epitélio. A ativação de vias como SOX9 e a sinalização EGF potencializam a sua capacidade proliferativa e migratória, favorecendo uma reepitelização eficiente e minimamente cicatricial (Su et al., 2025).

Ao longo da cicatrização, a MEC sofre uma remodelação constante, mediada por MMPs e seus inibidores, permitindo o avanço celular e a substituição do tecido lesado por novo tecido funcional (Garlick et al., 1996).

Finalmente, a cicatrização da mucosa oral distingue-se pela regulação diferencial de vias genéticas como Wnt, TGF- β e EGF. Esta especificidade genética, em comparação com outros tecidos epiteliais como a pele, está na base da sua elevada capacidade reparadora (Overmiller et al., 2022).

Assim, embora partilhe alguns princípios com a regeneração de outros tecidos, a reparação da mucosa oral apresenta características únicas, tanto ao nível estrutural como molecular. Esta especificidade torna-a um modelo relevante para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas regenerativas, especialmente em contextos clínicos que exigem uma reparação rápida e eficiente.

2.2.4. Fatores Externos que Influenciam a Cicatrização

A cicatrização da cavidade oral é um processo complexo influenciado por diversos fatores externos. Estes fatores podem afetar a capacidade do corpo de reparar

tecidos danificados e manter a saúde oral. A seguir, são discutidos alguns dos principais fatores externos que influenciam a cicatrização da cavidade oral.

Tabagismo

O tabagismo é um dos principais fatores de risco para doenças periodontais e cancro oral. Ele agrava a doença periodontal principalmente ao promover vasoconstrição, por consequência leva a invasão de bactérias patogênicas, inibi a defesa autoimune e intensifica a reação inflamatória, além de aumentar a perda óssea alveolar (Silva, 2021; Zhang et al., 2019).

Por intermédio de mecanismos mediados pelo sistema nervoso autónomo e pela disfunção endotelial a vasoconstrição, desencadeada pelo consumo do tabaco, sobretudo causada pela nicotina, que estimula os recetores nicotínicos, levando à libertação de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), contribuem para a vasoconstrição nos vasos sanguíneos, inclusive na microcirculação oral (Mavropoulos, Aars, & Brodin, 2003).

Adicionalmente, o consumo de tabaco diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) devido ao agravamento do stress oxidativo e da produção de radicais livres, afetando a vasodilatação endotelial e promovendo o tônus vasoconstritor. O acréscimo da expressão de recetores de endotelial e a ativação de vias inflamatórias contribuem igualmente para a disfunção vascular e a vasoconstrição (Mavropoulos et al. 2003; Zhang et al., 2019).

Mavropoulos et al. (2003) observaram, que mesmo que ocorra um aumento do fluxo sanguíneo gengival, de natureza transitória, em consequência do acréscimo da pressão arterial durante o ato de fumar, a vasoconstrição local e os episódios repetidos de redução do fluxo sanguíneo podem, a longo prazo, contribuir para a disfunção vascular e o aumento do risco de doença periodontal.

Estreitamente associada aos mecanismos de vasoconstrição e disfunção microvascular, a microbiota oral sofre alterações na composição, resultando em condições que facilitam a disbiose. Esta é caracterizada pelo aumento dos patógenos

periodontais e a redução das bactérias com efeito benéfico (Kumar et al., 2011).

Os resultados das investigações efetuadas, nos estudos revisados, demonstram que os fumadores exibem uma maior diversidade e abundância de espécies relacionadas com a doença periodontal. Neste sentido, é pertinente destacar as espécies como: *Treponema*, *Prevotella* e *Veillonella*; cuja presença é significativamente maior no tecido periodontal dos fumadores. Adicionalmente, foi observada uma redução nos níveis de Proteobacteria e outros géneros que são considerados protetores. A referida modificação pode ocorrer até em indivíduos sem sinais clínicos de periodontite, o que sugere que a disbiose precede e facilita a progressão da patologia (Chattopadhyay et al., 2024; Silva, 2021; Kumar et al., 2011).

A disbiose resultante do tabagismo potencializa a inflamação crónica de baixo grau e a produção de metabólitos bacterianos pró-inflamatórios, agravando a lesão endotelial e perpetuando a disfunção microvascular. Além de tudo, a supressão imune local induzida pelo tabaco promove a colonização e a persistência de patógenos, dificultando a angiogénese e a reparação vascular (Chattopadhyay et al., 2024; Silva, 2021).

É importante percebermos, que as modificação causada pelo tabagismo, resultam num ambiente favorável à progressão da doença periodontal e complicações vasculares locais. Estando associado, por exemplo, ao fracasso de implantes orais, com um risco relativo significativo de falha em comparação com não fumadores (Silva, 2021; Zhang et al., 2019; Lu et al., 2021).

Idade

Com o avanço da idade, observa-se uma alteração na capacidade de cicatrização dos tecidos, o que pode aumentar a suscetibilidade a doenças periodontais e cáries. A destruição periodontal acumulada e o aumento das superfícies em risco de cáries são mais prevalentes em idosos, o que pode complicar a cicatrização oral (López et al., 2017).

Este fenómeno é causado por uma redução da proliferação, migração e diferenciação de fibroblastos gengivais, bem como por uma diminuição da síntese,

remodelação de colagénio, sobretudo do tipo I, e por uma redução da angiogénese e aumento da senescência celular. Tudo isto resulta numa resposta inflamatória prolongada e num reparo tecidual deficiente. A associação de fatores séricos à idade, como a menor concentração de fatores de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), VEGF e o aumento de citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral (TNF), proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1), também contribuem para a resposta cicatricial prejudicada (Villalobos et al., 2022).

Adicionalmente, é importante ressaltar que a capacidade de mastigação e o número de dentes estão associados à qualidade de vida ao estado nutricional, e com a saúde oral dos idosos (Van De Rijt et al., 2019).

Estado Nutricional

A nutrição desempenha um papel crucial na recuperação pós-operatória e na cicatrização de feridas orais. Dietas específicas, como a lacto-ovo vegetariana, podem acelerar a cicatrização de tecidos moles após cirurgias orais, reduzindo o inchaço e a dor (Baranowska et al., 2025). A desnutrição pode aumentar a morbidade e mortalidade pós-operatória, especialmente em pacientes submetidos a cirurgias orais e maxilofaciais (Giridhar, 2016).

Doenças como Diabetes

Os tipos de diabetes mellitus mais prevalentes são o diabetes tipo 1, caracterizado por uma deficiência absoluta de insulina, frequentemente com início durante a juventude, e o diabetes tipo 2, associado a resistência à insulina e/ou deficiência relativa, mais comum em adultos. Ambos impactam negativamente na cicatrização de feridas na cavidade oral, por mecanismos fisiopatológicos semelhantes (Ebersole et al., 2025).

Em síntese, em ambos os tipos, a hiperglicemia crónica leva ao acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs), a um aumento do estresse oxidativo e à produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), que são moléculas instáveis resultado do metabolismo do oxigénio, que causa disfunção de fibroblastos, redução da proliferação e migração celular, e menor angiogénese. Esta condição compromete a formação de novo tecido conjuntivo e ósseo, resultando no atraso da reepitelização e da

osseointegração de implantes. O processo inflamatório é caracterizado por uma duração prolongada, resultante do aumento das citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF- α e a IL-6, o que dificulta a transição para as fases proliferativa e de remodelação (Ebersole et al., 2025; Javed et al. 2000).

A probabilidade de infecção apresenta-se acentuada em ambas as categorias, em virtude de uma disfunção tanto dos neutrófilos como dos macrófagos, bem como de alterações na microbiota oral, distinguível por uma maior predominância de patógenos periodontais, tais como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium* e *Spirochaeta*, acompanhada por uma diminuição das bactérias benéficas à saúde oral, incluindo *Firmicutes* e *Actinobacteria*. Sendo que, a vascularização comprometida e a neuropatia diabética igualmente contribuem para uma resposta imune local diminuída e para um acréscimo de risco de complicações de natureza infecciosa (Ebersole et al., 2025).

Devido a todos estes processos, que a hiperglicemia afeta é importante ressaltar que o diabetes é um fator de risco significativo para o fracasso de implantes orais, cicatrização de feridas na cavidade oral, agravamento da doença periodontal, aumentando os riscos complicações. O controlo rigoroso da glicemia mostra-se fundamental para atenuar esses efeitos deletérios em ambos os tipos de diabetes (Ebersole et al., 2025; Lu et al., 2021).

Higiene Oral

A higiene oral deficiente constitui um fator de risco para o desenvolvimento de cáries radiculares e doenças periodontais, que podem comprometer a cicatrização da cavidade oral (López et al., 2017). A análise da literatura científica permite concluir que, a formação de biofilme periodontal, a inflamação crónica e a migração e proliferação celular retardadas apresentam uma associação com as espécies: *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e, em menor grau, *Enterococcus faecalis* (Bhattacharya et al., 2014).

Os microrganismos *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* apresentam mecanismos que incluem a inibição da migração celular, a indução de

apoptose de queratinócitos e a redução da expressão de genes essenciais para o ciclo celular e a migração. Consequentemente, observou-se um fechamento mais lento das feridas. Adicionalmente, a presença de *Enterococcus faecalis* em biofilmes associados à periodontite está relacionada com a resistência antimicrobiana e um maior potencial de destruição tecidual, o que dificulta ainda mais a cicatrização (Bhattacharya et al., 2014; Mancl et al., 2013).

Medicação

Certos medicamentos, como corticosteroides e anticoagulantes, podem retardar a cicatrização oral, sobre tudo em patologias orais, em contextos cirúrgicos. Os corticosteroides podem suprimir a resposta inflamatória necessária para a cicatrização, enquanto os anticoagulantes podem aumentar o risco de sangramento durante o processo de cicatrização (Boitsaniuk et al., 2023).

Os profissionais de saúde devem estar atentos a determinados grupos de pacientes que recorrem a estes medicamentos. Os corticosteroides, por exemplo, são frequentemente prescritos em doenças autoimunes e inflamatórias crônicas, tais como o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatoide, a sarcoidose e em casos de doenças hematológicas malignas. Estes medicamentos são também utilizados no tratamento de quadros de estomatite aftosa grave e outras condições inflamatórias orais, como parte do manejo de úlceras (Hayashi et al., 2018).

Já os anticoagulantes, são recomendados principalmente em doentes com fibrilação atrial, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, próteses valvares cardíacas, e na prevenção secundária de eventos tromboembólicos, como em casos de cardiomiopatias (por exemplo, cardiomiopatia dilatada). A utilização contínua destes medicamentos é fundamental para prevenir eventos trombóticos, mesmo durante procedimentos no consultório dentário (Felix, Chaban, & Ouanounou, 2020).

Modificadoras do Curso da Doença Reumática (DMARDs) e agentes biológicos) para doenças autoimunes apresentam um risco aumentado de atraso na cicatrização oral e de osteonecrose dos maxilares (Hayashi et al., 2018).

Desta forma, as patologias mais frequentemente reportadas na literatura como

consequência da utilização regular destes medicamentos incluem as doenças autoimunes sistêmicas, as doenças reumatológicas, as doenças hematológicas malignas e as condições cardiovasculares com risco tromboembólico.

Em conclusão, a cicatrização da cavidade oral é influenciada por uma combinação de fatores externos, incluindo tabagismo, idade, estado nutricional, doenças como diabetes, higiene oral e medicação. A compreensão e o manejo desses fatores são essenciais para otimizar a cicatrização e a saúde oral no geral. Nesse sentido, é também aconselhável avaliar a probabilidade de associar terapêuticas que possam potencializar a cicatrização como o PDRN, além da escolha de terapias com efeitos antioxidantes que podem ajudar a proteger contra o estresse oxidativo na cavidade oral (Zieniewska et al., 2020).

2.3. Periodonto

2.3.1. Definição e Estrutura Geral

O periodonto é definido como um conjunto de tecidos que circundam e sustentam os dentes. A sua constituição é complexa e integra quatro componentes principais: o osso alveolar, o ligamento periodontal, o cemento e a gengiva, conforme ilustrado na Figura 1. Os tecidos em questão interagem de modo a assegurar a estabilidade e a função dos dentes (Andras et al., 2022; Bartold & McCulloch, 2013; Santos et al., 2024).

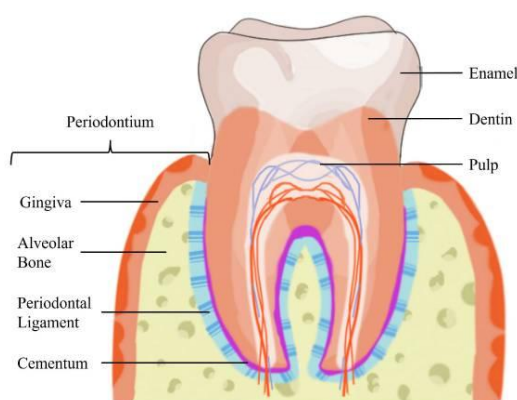


Figura 1. Ilustração esquemática das estruturas dentárias. Reproduzida de Santos et al. (2024), publicada sob licença Creative Commons Attribution (CC BY 4.0). Disponível em: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Licenciado pela MDPI, Basileia, Suíça.

O osso alveolar, corresponde à estrutura óssea na qual se inserem as estruturas dentárias. Este é responsável por proporcionar suporte e manutenção da posição dos dentes. O ligamento periodontal, um tecido conjuntivo fibroso, estabelece uma ligação entre o cemento radicular e o osso alveolar, facilitando a absorção das forças mastigatórias e fornecendo nutrição e suporte aos dentes. O cemento reveste a superfície radicular dos dentes, atuando como um ponto de ancoragem para as fibras do ligamento periodontal. A gengiva corresponde ao tecido mole que recobre o osso alveolar e circunda os dentes, proporcionando uma barreira contra infecções (Andras et al., 2022; Bartold & McCulloch, 2013; Santos et al., 2024).

A estrutura do periodonto é altamente organizada e hierárquica, permitindo a distribuição eficiente das forças mastigatórias e a manutenção da saúde periodontal. A interação dinâmica e contínua entre os componentes mineralizados, nomeadamente o osso alveolar e o cemento, e os componentes não mineralizados, tais como o ligamento periodontal e a gengiva, mostra-se crucial para a manutenção da funcionalidade do periodonto (Andras et al., 2022; Santos et al., 2024).

2.3.2. Composição Celular do Periodonto

O tecido periodontal é composto por vários tipos de células que desempenham funções fundamentais na manutenção da homeostase, na resposta inflamatória e nos processos de regeneração tecidual. A compreensão detalhada dessas populações celulares é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, sobretudo no contexto da periodontite, uma doença inflamatória crónica que afeta o suporte dentário.

A resposta imunitária inicial neste ambiente é assegurada pelos neutrófilos, leucócitos responsáveis pela fagocitose de microrganismos patogénicos e pela produção de citocinas pró-inflamatórias. Estudos mostram a presença de subpopulações distintas destes, incluindo fenótipos pró-inflamatórios e hiperreativos nos tecidos afetados (Sansores-España et al., 2022).

Complementando essa resposta inicial, as células T Helper (Th) exercem funções determinantes na modulação imune ao longo do curso da doença. Em modelos experimentais, observou-se um aumento na frequência de subtipos Th1, Th2, Th17 e Treg em compartimentos como linfonodos submandibulares, sangue periférico e medula óssea da mandíbula, refletindo uma resposta imunitária altamente dinâmica, com implicações tanto na perpetuação da inflamação como no controle imunológico da infecção (Yuan et al., 2022).

Além do papel das células imunes, os tecidos periodontais contêm células estruturais que são essenciais para a integridade funcional e estrutural do periodonto. E das células que se destacam, as do ligamento periodontal são as que têm mais potencial na medicina regenerativa. Estas células expressam ácidos ribonucleicos (RNAs) longas não codificantes (lncRNAs), que regulam processos como a diferenciação osteogénica e as respostas a estímulos inflamatórios e mecânicos (Lin et al., 2022). Além disso, as células-tronco derivadas do ligamento periodontal têm sido alvo de investigação no âmbito da engenharia tecidual, demonstrando capacidade de regeneração de tecidos periodontais e ósseos (Zhao et al., 2022).

Em estreita relação com estas, fibroblastos gengivais e osteoblastos participam ativamente na manutenção e reparação dos tecidos moles e mineralizados. Evidências sugerem que a textura da superfície de implantes dentários influencia a diferenciação destas células, sem afetar a sua viabilidade (Da Cruz et al., 2022). Esta interação entre biomateriais e células periodontais destaca a importância do design de superfícies bioativas na promoção de uma regeneração eficaz.

No âmbito da resposta regenerativa, o tecido de granulação, formado em resposta à inflamação crónica, merece destaque, uma vez que a sua composição celular revela um perfil altamente pluripotente. Células com marcadores como antígenos de diferenciação celular (CD), CD44+, CD73+, CD90+, CD105+ e CD146+ têm sido identificadas, revelando capacidade de diferenciação osteogénica, adipogénica, condrogénica, neurogénica e angiogénica (Tan et al., 2023). O valor terapêutico do tecido de granulação como fonte promissora para estratégias regenerativas é reforçado por esta plasticidade celular.

Para além das células em sentido estrito, a comunicação intercelular e a promoção de processos de regeneração são igualmente influenciadas por estruturas extracelulares, tais como os exossomas, também designados vesículas extracelulares nanométricas. Estas estruturas, envoltas por uma bicamada lipídica, são secretoras, isto é, libertadas, por praticamente todos os tipos celulares, incluindo fibroblastos gengivais e células do ligamento periodontal. Os exossomas, estruturas celulares de natureza lipídica, são responsáveis pelo transporte de componentes bioativos, tais como proteínas, lípidos, RNA e outras moléculas funcionais. Estes componentes bioativos são fundamentais para a comunicação entre células nos tecidos periodontais, atuando como mediadores essenciais nesse processo (Miron et al., 2024).

Num contexto como o presente, depreende-se a existência de uma modulação ativa de processos inflamatórios e regenerativos. Esta modulação é efetuada através de exossomas derivados de fibroblastos gengivais e células do ligamento periodontal. Tais fatores contribuem para a regeneração tecidual através da estimulação da proliferação, migração e diferenciação celular, bem como da supressão de respostas inflamatórias exageradas (Miron et al., 2024; Nakao et al., 2021).

Esta regulação ocorre, nomeadamente, por via de mecanismos moleculares associados às vias de sinalização NF- κ B, relacionadas com a inflamação, e Wnt/ β -catenina, implicada na diferenciação celular. Esta intervenção clínica resulta na redução das citocinas pró-inflamatórias, promovendo a criação de um microambiente propício à reparação dos tecidos periodontais, mesmo em condições inflamatórias crónicas, como a periodontite (Miron et al., 2024).

Em suma, os exossomas apresentam uma notável estabilidade e resistência à degradação, mesmo em presença de enzimas e patógenos no ambiente periodontal, excedendo os fatores de crescimento tradicionais em termos de durabilidade e eficácia. Estudos recentes demonstram que a sua aplicação local ou sistémica pode promover a regeneração óssea e periodontal, reduzir a inflamação e restaurar a homeostase tecidual, com resultados equivalentes ou superiores aos obtidos com células estaminais parentais. Os mesmos, configuram uma ferramenta inovadora e promissora para terapias

regenerativas periodontais, com potencial para transformar abordagens clínicas na medicina dentária regenerativa (Miron et al., 2024; Nakao et al., 2021).

2.4. Inflamação dos Tecidos Orais: Mecanismos, Implicações Clínicas e Consequências

A inflamação é um processo natural do organismo que ocorre em resposta a lesões ou infecções, desempenhando um papel crucial na medicina dentária. Este processo, mediado por uma série de eventos celulares e moleculares, tem como objetivo eliminar agentes patogénicos, remover tecidos danificados e iniciar a reparação tecidular.

Inflamação aguda

No contexto oral, a inflamação aguda é benéfica nas fases iniciais da cicatrização. Em situações como traumatismos, cáries profundas ou cirurgias, ocorre uma resposta rápida caracterizada por vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de leucócitos — especialmente neutrófilos — para a área afetada. Durante esta fase, são libertados fatores de crescimento como o VEGF, o TGF- β e o EGF, que promovem a angiogénese, a proliferação celular e a reepitelização. Esta resposta coordenada é essencial para conter infeções e estabelecer as bases para a regeneração tecidual, conforme referido na literatura científica, nomeadamente nos estudos de Cekici et al. (2014) e de Hasturk et al. (2012).

Inflamação crónica

A persistência de um estímulo inflamatório sem uma resolução eficaz pode levar ao desenvolvimento de um processo crónico, resultando em danos teciduais significativos. Nos casos de periodontite e peri-implantite, a inflamação crónica decorre frequentemente de uma resposta imunitária desregulada ao biofilme bacteriano, o que significa que o organismo, ao invés de combater o biofilme, reage a ele de forma exagerada. Este processo envolve a ativação de neutrófilos, macrófagos e linfócitos, que, por sua vez, libertam citocinas pró-inflamatórias como IL-1, TNF e IL-33. A manutenção desta inflamação promove a degradação do ligamento periodontal. Também promove a reabsorção óssea e a perda de inserção. Isto compromete a

estabilidade de dentes e implantes (Zhang et al., 2024; Trimarchi et al., 2022; López-Valverde et al., 2024).

Inflamação em tecidos orais específicos

A resposta inflamatória nos tecidos orais tem particularidades que variam consoante o tipo de tecido envolvido, nomeadamente a mucosa oral, o osso alveolar e o periodonto. Esta heterogeneidade reflete diferenças estruturais, celulares e moleculares que não só condicionam a evolução da inflamação, como também o prognóstico clínico e o potencial regenerativo de cada tecido.

A inflamação na mucosa oral é caracterizada por uma resposta rápida e eficaz, resultando frequentemente numa cicatrização sem formação de cicatriz. Após uma agressão, verifica-se a migração rápida de queratinócitos e fibroblastos para a área da lesão, um processo impulsionado por fatores de crescimento como o VEGF, o TGF- β e o EGF. A presença de saliva, que é rica em componentes antimicrobianos e fatores de crescimento, contribui adicionalmente para uma resolução inflamatória eficaz (Neurath & Kesting, 2024; Trimarchi et al., 2022).

Já no osso alveolar, a inflamação desregulada está frequentemente associada à reabsorção óssea, um fenómeno que é observado com regularidade em doenças periodontais. A inflamação crónica, que é resultante da interação entre biofilmes patogénicos e o sistema imunitário do hospedeiro, promove a ativação de osteoclastos. Esta ativação é mediada por citocinas pró-inflamatórias. Entre estas, podemos destacar o TNF- α , a IL-1 e a IL-17. A ativação culmina na degradação da matriz óssea (Gu & Han, 2020; Neurath & Kesting, 2024; Zhang et al., 2024; Zhou & Graves, 2022).

É importante ressaltar que no periodonto a inflamação oral persistente é exemplificada por patologias inflamatórias crónicas, tais como a gengivite e a periodontite como já citada anteriormente. No que se refere às espécies bacterianas principais associadas à gengivite, são incluídas as *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella oulorum*, *Lachnospiraceae [G-2] sp.*, *Lautropia sp.*, e *Campylobacter gracilis*. Clinicamente, a gengivite é caracterizada por uma inflamação da gengiva, eritema, edema, sangramento à sondagem e ausência de perda de inserção clínica ou reabsorção óssea. Do ponto de vista patológico, observa-se a infiltração inflamatória

restrita ao tecido gengival, sem destruição dos tecidos de suporte dental. A gengivite caracteriza-se pelo aumento da diversidade bacteriana e predominância de anaeróbios facultativos. Esta condição é reversível mediante a gestão do biofilme dental (Gu & Han, 2020; Iniesta et al., 2023).

Sendo que, na periodontite, são observadas as seguintes espécies bacterianas: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Filifactor alocis*, *Fretibacterium fastidiosum*, *Selenomonas sputigena* e níveis elevados de *Fusobacterium nucleatum*. A periodontite, do ponto de vista clínico, caracteriza-se pela inflamação da gengiva, a formação de bolsas periodontais, a perda de inserção clínica, a sondagem com sangramento, a mobilidade dentária e, nos estádios avançados, a perda dos dentes. Do ponto de vista médico-científico, verifica-se uma destruição progressiva do ligamento periodontal e do osso alveolar, desencadeada por uma resposta inflamatória exacerbada frente ao biofilme disbiótico, com libertação de citocinas e proteases que promovem a destruição tecidual (Gu & Han, 2020; Iniesta et al., 2023).

O avanço da gengivite para a periodontite é caracterizado pelo aumento da complexidade e predominância de espécies anaeróbias gram-negativas, com a concomitante redução de espécies associadas ao bem-estar (Gu & Han, 2020).

Consequências clínicas da inflamação crónica

A inflamação crónica em contextos dentários pode levar a várias complicações clínicas significativas, incluindo perda óssea, falha de implantes, aumento do risco de infeções pós-cirúrgicas e dificuldades na cicatrização e regeneração periodontal.

Perda óssea: A inflamação crónica, como observada na periodontite, resulta na ativação de osteoclastos mediada por citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , TNF- α e IL-6, levando à reabsorção óssea. Prostaglandinas como PGE2 e MMPs também contribuem para a degradação da matriz extracelular e a reabsorção óssea (Basson et al., 2023; Rahnema-Hezavah et al., 2023; Schmidt et al., 2003).

Falha de implantes: As espécies bacterianas típicas relacionadas com os

implantes odontológicos apresentam variações de acordo com o estado do tecido peri-implantar. Em circunstâncias fisiologicamente favoráveis, observam-se predominantemente *Streptococcus*, *Rothia*, *Neisseria* e *Corynebacterium*, bem como cocos Gram-positivos e bacilos facultativos anaeróbios, que contribuem para a estabilidade microbiana e a prevenção da colonização patogénica (Di Spirito et al., 2024).

Nos cenários de peri-implantite, uma condição inflamatória crónica induzida por bactérias, observa-se um incremento na diversidade microbiana, com predominância de bactérias anaeróbias Gram-negativas. De acordo com Di Spirito et al. (2024), as espécies mais frequentemente associadas à peri-implantite são *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Filifactor alocis*, *Fretibacterium fastidiosum* e, em menor frequência, *Eubacterium spp.*, *Slackia exigua* e *Parvimonas micra*. Adicionalmente, a presença de espécies oportunistas, tais como o *Staphylococcus epidermidis*, bem como, ocasionalmente, membros da família das *Enterobacteriaceae*, pode ser observada, predominantemente em estágios avançados da doença.

Esta disbiose promove a reabsorção óssea ao redor dos implantes. Sendo que, citocinas como IL-1 β , TNF- α e IL-6 são frequentemente elevadas em casos de peri-implantite, exacerbando a inflamação e a destruição tecidual. O stress oxidativo mediado por ROS também contribui para a falha de implantes (French et al., 2019; Eger et al., 2018).

Risco aumentado de infeções pós-cirúrgicas: A inflamação crónica pode comprometer a cicatrização e aumentar o risco de infeções após cirurgia dentária. Em pacientes com condições como diabetes mellitus, a hiperglicemia crónica e as complicações microvasculares associadas levam a uma cicatrização retardada e comprometida, aumentando a suscetibilidade a infeções (Rahnama-Hezavah et al., 2023; Yu et al., 2021).

Dificuldades na cicatrização e regeneração periodontal: A inflamação crónica no periodonto, como na gengivite e periodontite, resulta numa resposta inflamatória

persistente que leva à destruição dos tecidos de suporte dos dentes. Citocinas como IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17 e IL-23 são frequentemente elevadas em pacientes com periodontite, contribuindo para a inflamação e a destruição tecidual. As MMPs degradam a matriz extracelular, enquanto as ROS exacerbam a inflamação e o dano (French et al., 2019; Eger et al., 2018; Renard et al., 2016; Page, 1991).

A compreensão desses mediadores inflamatórios é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes que previnam ou atenuem essas complicações, promovendo melhores resultados clínicos em medicina dentária.. Neste contexto, o PDRN tem despertado interesse crescente pelos seus potenciais efeitos na modulação inflamatória.

2.5 Polidesoxirribonucleotídeo

2.5.1. Caracterização e Contextualização

O PDRN é uma mistura de fragmentos de DNA de baixo peso molecular (50-1500 kDA), obtidos sobretudo do sémen de salmão-truta ou de salmão-chum. A estrutura do PDRN é composta por deoxirribonucleotídeos, obtidos por meio de um processo meticuloso de purificação e esterilização, que assegura a ausência de proteínas e peptídeos ativos com potencial para desencadear reações imunitárias. Este biopolímero é conhecido pelas suas capacidades anti-inflamatórias, reparadoras tecidulares e anti-isquêmicas, sendo utilizado clinicamente, entre outros, na regeneração de tecidos e no tratamento de úlceras diabéticas (Kim et al., 2021; Squadrito et al., 2017).

Durante a década de 1990, o PDRN começou a ser utilizado clinicamente, tendo os primeiros estudos focado na regeneração cutânea. Desde então, as suas aplicações expandiram-se para a regeneração de tecidos musculo esqueléticos, como tendões e ossos (Veronesi et al., 2017; Luo et al., 2025). Demonstrou também eficácia no tratamento de tendinopatias, incluindo a fascíte plantar, a epicondilite e a tendinopatia da coifa dos rotadores, tendo-se verificado melhorias significativas nos sintomas clínicos e na recuperação funcional (Bizzoca et al., 2023).

Para além, temos estudos como o de Galeano et al., (2008), que foi possível demonstrar os efeitos benéficos do PDRN no processo de cicatrização de feridas em ratos geneticamente diabéticos. Os autores empregaram um modelo de ferida incisional de espessura total para avaliar a resposta tecidual ao PDRN, administrado por via intraperitoneal, na dose de 8 mg/kg por dia, ao longo de 12 dias consecutivos. As lesões foram divididas em três segmentos ao longo do eixo longitudinal, possibilitando a obtenção de amostras (biópsias) nos dias 3, 6 e 12 após a intervenção cirúrgica. Os fragmentos foram submetidos a uma análise histológica, molecular, reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR); *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e Imunotransferência de proteínas (*Western blot*) e biomecânica. A análise do processo de cicatrização foi efetuada com recurso à quantificação da expressão de VEGF, da coloração CD31 para densidade microvascular, da reepitelização, formação de tecido de granulação e medição da resistência à tração da ferida. A última medição ocorreu no 12.º dia, recorrendo-se para tal a um tensiómetro devidamente calibrado, com uma tração dos segmentos de pele a 20 mm/min até à rutura, sendo a força máxima registada em g/mm. Os resultados obtidos demonstraram que os animais diabéticos sujeitos a tratamento com PDRN exibiram uma força tensil média aproximada de 30 g/mm, o que corresponde ao dobro da força observada no grupo de controlo (15 g/mm). Verificou-se, adicionalmente, uma expressão aumentada de VEGF, maior angiogénese, reepitelização completa e melhor organização do tecido de granulação, mesmo sob hiperglicemia. Não foram detetados sinais de toxicidade nos órgãos principais. A ativação destes últimos foi atribuída à ligação aos A2A. Estes resultados foram obtidos pelo uso concomitante de um inibidor não seletivo da monoaminoxidase, o 3,7-Dimetil-1-propargilxantina (DMPX), o qual foi utilizado como antagonista. Desta forma, o PDRN mostrou-se uma abordagem terapêutica promissora para a melhoria da cicatrização em doentes diabéticos (Galeano et al., 2008).

Além disso, o PDRN tem sido integrado em procedimentos estéticos e dermatológicos para potenciar a regeneração cutânea, reduzir a inflamação e melhorar a textura da pele (Marques et al., 2025). Sendo que seguindo na linha dermatológica investigam-se também, os efeitos terapêuticos do PDRN sobre a inflamação crónica em diferentes modelos de doenças de pele, nomeadamente na psoríase e na dermatite

atópica, utilizando metodologias específicas para cada condição. Os dados obtidos mostram que o PDRN tem efeitos imunomoduladores, regenerativos e anti-inflamatórios importantes, mas os mecanismos e os parâmetros analisados podem variar de acordo com o modelo experimental.

No caso da psoríase, Irrera et al. (2020) avaliaram o efeito do PDRN em camundongos. Estes tinham lesões cutâneas induzidas por imiquimode. Este é um modelo amplamente utilizado para simular a inflamação típica desta patologia. As análises ao microscópio revelaram a reparação da camada de células da pele e a diminuição da inflamação causada por células T CD3+, o que indica uma melhoria significativa da pele. Ademais, o tratamento com PDRN promoveu uma redução significativa na expressão da interleucina-2 (IL-2) e um aumento da IL-10, uma citocina com um perfil anti-inflamatório. A nível molecular, observou-se inibição da via de sinalização NF- κ B. Esta via está envolvida na perpetuação da resposta inflamatória. Também se observou modulação da via Wnt/ β -catenina. Esta via está associada à proliferação e diferenciação celular. Os ensaios in vitro com queratinócitos humanos confirmaram estes efeitos, reforçando o potencial do PDRN na regulação de processos celulares e imunológicos associados à psoríase (Irrera et al., 2020).

Em contraste, na dermatite atópica, Ha et al. (2025) empregaram um modelo roedores sensibilizado com 2,4-dinitroclorobenzeno (DNCB), reproduzindo um estado de inflamação crónica alérgica. O tratamento com PDRN resultou numa redução do escore clínico da dermatite. Houve também uma melhoria da função de barreira cutânea. Esta melhoria foi avaliada pela diminuição da perda de água transepidérmica (TEWL). Além disso, os níveis séricos de IgE diminuíram., que é um marcador clássico de hipersensibilidade. Sendo que isto foi demonstrado através da análise histológica, com a redução da espessura epidérmica e dérmica, bem como uma diminuição da contagem de mastócitos e eosinófilos na derme. No que diz respeito ao sistema imunitário, verificou-se uma supressão de citocinas do perfil Th2, tais como a IL-4, a IL-5, a IL-13, a IL-25, a IL-33 e a *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), que estão frequentemente associadas a uma resposta alérgica exacerbada. Ressaltando que a proteína filagrina, crucial para a integridade da barreira epidérmica, apresentou um aumento na sua expressão, o que foi demonstrado através de técnicas de imunohistoquímica e *Western blot*. Este estudo

indica que o PDRN tem um efeito restaurador sobre a função cutânea (Ha et al., 2025).

Em resumo, os estudos mostram que o PDRN age em processos inflamatórios crônicos da pele. Isso acontece porque o PDRN controla as vias de sinalização celular, equilibra o perfil de citocinas inflamatórias e repara os tecidos, tanto em casos de autoimunes como alérgicos. A capacidade de intervir em vários alvos moleculares posiciona o PDRN como um agente promissor na abordagem terapêutica de doenças inflamatórias cutâneas crônicas.

Podemos observar, que a utilização do PDRN na medicina tem uma história significativa e evolutiva, marcada por avanços terapêuticos significativos. Com estes avanços surgiu o interesse pelo PDRN na medicina dentária que decorre do reconhecimento das suas propriedades anti-inflamatórias e reparadoras, já citado anteriormente. De acordo com os dados experimentais revisados, foi observado que o PDRN suprime a inflamação e acelera a cicatrização em modelos de periodontite e de mucosite oral, duas patologias de particular relevo na prática clínica dentária.

A primeira pesquisa de impacto, realizada por Bitto et al., (2013), avaliou a estimulação dos A2A por PDRN num modelo de periodontite provocada em ratos. Os autores evidenciaram que o tratamento restaurou a arquitetura histológica periodontal, diminuiu a expressão de proteínas inflamatórias e apoptóticas e preservou níveis de proteína reguladora da apoptose *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2), sugerindo que a A2A representa uma estratégia terapêutica promissora para a periodontite.

Mais recentemente, Picciolo et al. (2021) avaliaram o efeito do PDRN num modelo *in vitro* de mucosite oral. Este composto inverteu o fenótipo inflamatório desencadeado por lipopolissacarídeo (LPS) em fibroblastos gengivais humanos e em células epiteliais da mucosa oral, reafirmando o papel crucial dos A2A na dinâmica de ação.

Em conjunto, estes estudos pioneiros consolidam a base científica para a utilização de PDRN na medicina dentária. A investigação demonstra o duplo papel deste, anti-inflamatório e reparador, e motiva investigações adicionais. Estas devem ter

como objetivo a aplicação dos resultados experimentais em protocolos clínicos de regeneração periodontal e de tratamento de lesões mucosas.

2.5.2 Mecanismo de Ação Molecular e Celular

O mecanismo molecular e celular do PDRN tanto na medicina como na medicina dentária envolve, sobretudo, a ativação dos A2A, como já visto. Esta ativação resulta numa série de efeitos benéficos, nomeadamente:

1. Inibição da via NF- κ B:

O PDRN bloqueia a ativação da NF- κ B, uma via de sinalização crucial na resposta inflamatória. A inibição da NF- κ B reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-1 β , o TNF- α e a IL-6, diminuindo a inflamação (Bitto et al., 2013; Picciolo et al., 2021).

2. Ativação da sinalização Wnt/ β -catenina:

O PDRN estimula a via Wnt/ β catenina, que é fundamental para a regeneração tecidual. A ativação em questão promove a expressão de genes codificadores de fatores de crescimento, tais como o VEGF e o EGF, que se revelam essenciais para a angiogénese e a proliferação celular (Picciolo et al., 2021).

3. Estimulação da via de salvamento:

Galeano et al. (2021) e Squadrito et al. (2017) mostraram que a via de salvamento (*salvage pathway*), é uma rota metabólica que representa uma alternativa à síntese “*de novo*” do DNA. Desse modo, o processo de degradação do PDRN por enzimas como nucleases, libera nucleótidos (compostos por bases azotadas do tipo purina (adenina e guanina) e pirimidina (citosina e timina)), elementos fundamentais para que o DNA seja sintetizado.

Este processo apresenta uma relevância, principalmente em tecidos danificados ou em condições de hipóxia, nas quais as células apresentam uma capacidade restrita na síntese “*de novo*”, tanto pela carência de substratos como pelo elevado gasto energético inerente. O PDRN fornece nucleotídeos para esta via, a qual se mostra crucial para a síntese de DNA e reparação celular. Esta disponibilização imediata, destes precursores pelo PDRN, permite uma regeneração celular mais eficiente e com um menor consumo de energia (ATP). Deste modo, a proliferação celular e a reparação dos tecidos são promovidas (Kim et al., 2021; Squadrito et al., 2017).

4. Modulação da atividade das MMPs:

O PDRN reduz a atividade de enzimas chamadas MMPs, que são responsáveis por degradar a matriz extracelular. Ele inibe especialmente as MMP-1, MMP-2, MMP-9 e MMP-13 em diferentes tipos de células e tecidos. Isso ajuda a proteger o colágeno e os proteoglicanos, preservando a estrutura dos tecidos. Assim, o PDRN inibe e diminui a atividade das MMPs, o que promove a manutenção da matriz extracelular e facilita a regeneração tecidual (Kim et al., 2020).

5. Diminui o stress oxidativo:

O PDRN tem um efeito antioxidante multifacetado, protegendo as células contra o stress oxidativo. Ele preserva a expressão da enzima *Sirtuin 1* (SIRT1), que está associado a respostas do stress oxidativo, evitando assim a sua degradação através da regulação da autofagia. Além disso, o PDRN estimula a biogénese mitocondrial. Isto aumenta a densidade e funcionalidade das mitocôndrias. Como resultado, a capacidade antioxidante das células fica reforçada. Contribui também para a redução de enzimas envolvidas na degradação tecidual, como as metaloproteínas e a elastase (Chen et al., 2025; Kim et al., 2020).

Estes mecanismos conferem ao PDRN um potencial terapêutico promissor na Medicina Dentária.

2.5.3 Aplicações Clínicas do PDRN

Dadas as suas propriedades e o seu mecanismo de ação, o PDRN é utilizado em diversas áreas da Medicina, Cosméticas e Medicina Dentária conforme ilustrado na Figura 2 (Kim et al., 2021).



Figura 2. Ilustração esquemática das possíveis aplicações clínicas do PDRN, (uma imagem criada com ajuda de IA/Chat GPT).

2.5.4 Aplicações na Medicina Dentária

Aplicabilidades clínicas do PDRN na medicina dentária evidenciam-se predominantemente em circunstâncias que requerem moderação da inflamação e indução da regeneração tecidual, como:

1. Tratamento da mucosite oral:

Nos modelos *in vitro*, o PDRN reduziu a inflamação e potencializou os mecanismos de reparação tecidual, através da estimulação do A2A, da inibição da via NF- κ B e da ativação da sinalização Wnt/ β -catenina promovendo a reparação tecidual e reduzindo a inflamação.(Picciolo et al., 2021; Squadrito et al., 2017) Mostrando ser capaz de reverter o fenótipo inflamatório induzido por LPS em fibroblastos gengivais humanos e células epiteliais da mucosa oral (Picciolo et al., 2021).

A quantificação da proliferação e migração celular foi feita por ensaios de viabilidade e migração. A avaliação da expressão gênica foi realizada por RT-PCR, enquanto os níveis de citocinas inflamatórias foram determinados por métodos imunológicos. O PDRN suprimiu o perfil inflamatório, reestabeleceu a expressão de genes associados à cicatrização e estimulou a proliferação de queratinócitos, efeitos mediados pela ativação do A2A, como demonstrado pela abolição dos efeitos na presença de um antagonista específico (Picciolo et al., 2021).

Esses mecanismos são mediadores importantes na recuperação da mucosa oral danificada. No entanto, é importante notar que a maioria das evidências disponíveis provém de estudos *in vitro* e modelos animais. Estudos clínicos em humanos são necessários para confirmar a eficácia e segurança do PDRN no tratamento da mucosite oral.

2. Periodontite:

Em estudos experimentais de periodontite em camundongos, evidencia a indução de A2A pelo PDRN que diminui os marcadores inflamatórios e apoptóticos, conseguindo também manter a expressão de proteínas anti-apoptóticas, demonstrando que o PDRN pode restaurar as características histológicas do tecido periodontal e reduzir a expressão de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-6 e *High Mobility Group Box* (HMGB) (Bitto et al., 2013). As provas apresentadas permite confirmar a eficácia do PDRN no tratamento de periodontite, diminuindo a inflamação e promovendo a reparação tecidual. No entanto, mais estudos clínicos são necessários para confirmar esses achados e estabelecer diretrizes de dosagem específicas para a periodontite (Squadrito et al., 2017).

3. Preservação do rebordo após a extração dentária, e para colocação de implantes:

Estudos pré-clínicos demonstram que o PDRN, quando utilizado como adjuvante, promove a neoformação óssea e a vascularização, enquanto reduz a perda de volume do rebordo, particularmente na tábua bucal (Ko et al., 2024). Em um estudo experimental *in vivo*, PDRN foi utilizado em combinação com fosfato de cálcio bifásico colagenado (CBCP) em defeitos ósseos criados após extração dentária em cães. Os resultados mostraram que a área de novo osso e a proporção de novo osso nas áreas aumentadas bucalmente foram significativamente maiores no grupo tratado com CBCP e PDRN em comparação ao grupo tratado apenas com CBCP (Lee et al., 2023).

Além disso, PDRN é conhecido por estimular a proliferação de osteoblastos humanos principalmente por meio da ativação do recetor A2A, promovendo proliferação, migração e síntese de matriz extracelular por essas células. Em culturas de osteoblastos humanos, o PDRN aumenta a proliferação celular e diminuindo a atividade de fosfatase alcalina, um marcador de diferenciação osteoblástica, efeito que é parcialmente revertido por antagonistas do recetor A2A, indicando que a via purinérgica é central nesse processo. Estes efeitos são mediadores importantes na preservação da crista alveolar, promovendo a regeneração óssea e minimizando a reabsorção óssea após a extração dentária (Guizzardi et al., 2003).

Ko et al., (2024), mostrou o efeito do PDRN na preservação da crista alveolar, utilizando modelo em cães. Dois grupos foram comparados: um grupo de controlo, com enxerto aloplástico e membrana de colagénio embebida em soro fisiológico, e um grupo experimental, onde a membrana de colagénio foi embebida em solução de PDRN. Os resultados das análises efetuadas às 2, 4 e 12 semanas mostraram que o grupo tratado com PDRN apresentou maior formação óssea precoce, aumento da angiogénese e menor

perda volumétrica na face vestibular.

Portanto, PDRN pode facilitar a preservação da crista alveolar após extração dentária, promovendo a formação óssea precoce e proporcionando estabilidade suficiente ao longo do tempo em defeitos de deiscência peri-implantar. Mais estudos clínicos são necessários para confirmar esses achados e estabelecer diretrizes específicas de dosagem e aplicação para a preservação da crista alveolar (Guizzardi et al., 2003; Ko et al., 2024; Lee et al., 2023).

4. A osteonecrose, uma patologia óssea, foi associada ao uso de bisfosfonatos:

Num estudo realizado com modelos de osteonecrose maxilar induzida por bisfosfonatos (BPs) que são utilizados no tratamento de doenças ósseas, como osteoporose, cancro metastático ósseo e doença de Paget. Onde, seu uso prolongado está associado à osteonecrose maxilar, uma condição caracterizada pela presença de osso necrótico exposto na cavidade oral que não cicatriza dentro de 8 semanas após a identificação por um profissional de saúde, estudos feitos em ratos, por Lee D. W. et al., (2019) observaram que a administração de PDRN reduziu a extensão da necrose (figura 3), estimulou a angiogénese e intensificou a atividade osteoclástica, contribuindo assim para restaurar o equilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos, fundamental para a remodelação óssea. A sua ação reverte parcialmente os efeitos deletérios dos BPs, os quais inibem a atividade da enzima farnesil difosfato na síntese nos osteoclastos, interferindo com a reabsorção óssea e promovendo a osteonecrose. Estes resultados sugerem a possibilidade de uma aplicação clínica no tratamento desta condição (Lee et al., 2019).

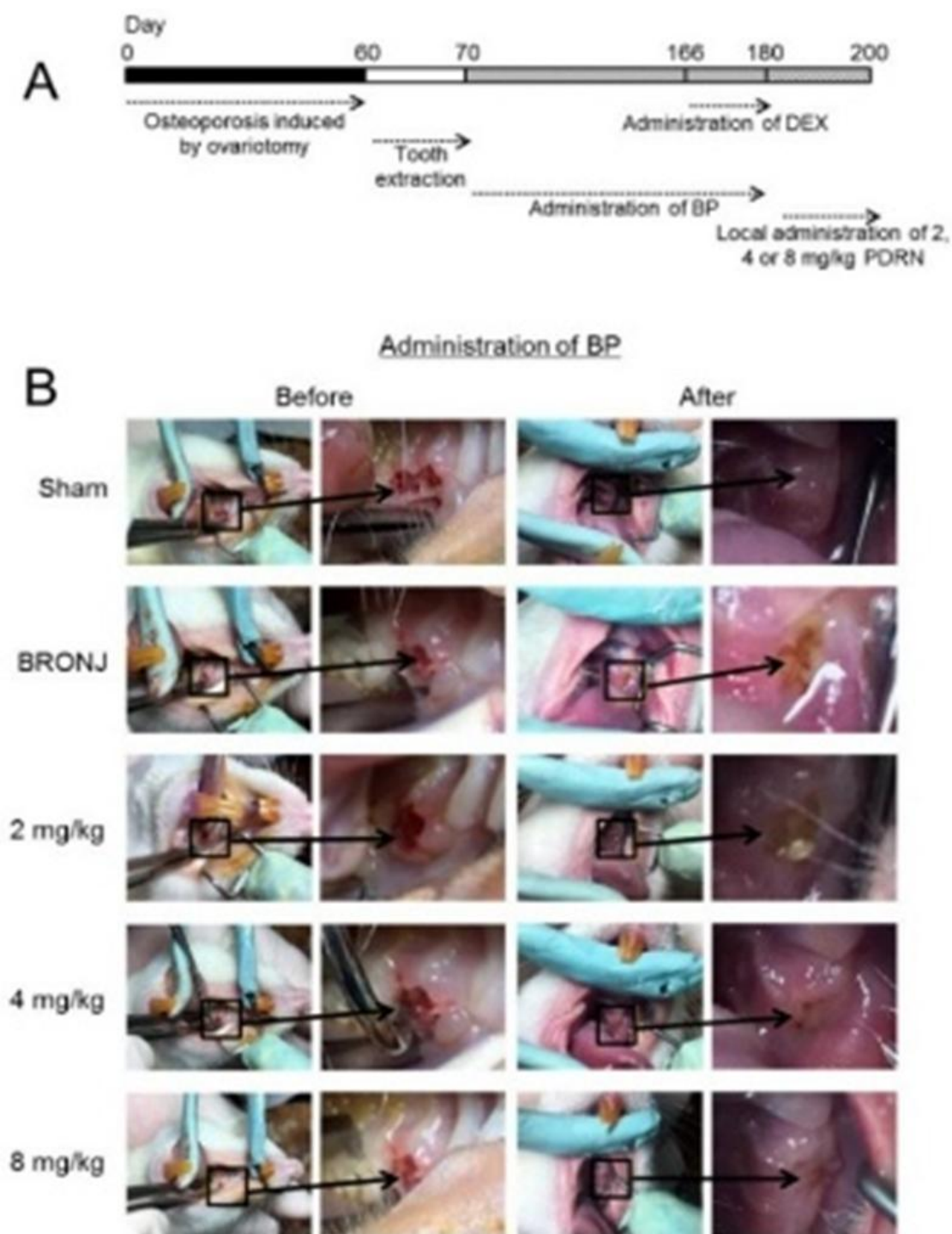


Figura 1. Modelo de osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonato em ratinhos. Reproduzida de Lee et al. (2019), publicada sob licença Creative Commons Attribution (CC BY 4.0). Disponível em: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

2.5.5 Perfil de Segurança e Efeitos Adversos

Os estudos mostram que o PDRN é em geral bem tolerado, com um perfil de segurança favorável. Estudos pré-clínicos e clínicos não revelaram efeitos adversos significativos. (Bizzoca et al., 2023; Colangelo et al., 2020) A ausência de proteínas e peptídeos ativos no PDRN, devido ao seu processo de purificação, reduz o risco de reações imunológicas. (Squadrito et al., 2017) Contudo, com qualquer tratamento, a possibilidade de reações alérgicas ou hipersensibilidade não pode ser totalmente excluída. Sendo assim, devemos considerar alguns possíveis efeitos adversos como por exemplo:

- 1. Reações locais:** Os principais efeitos adversos são leves e localizados. Podem incluir dor no local da injeção, eritema e inchaço. Estas reações são tipicamente temporárias e desaparecem sem necessidade de intervenção (Bitto et al., 2013; Kim et al., 2021; Picciolo et al., 2021).
- 2. Reações sistêmicas:** Os efeitos adversos sistêmicos são extremamente raros, o que é uma grande vantagem, se compararmos com outros medicamentos que têm efeitos adversos sistêmicos com muita frequência. Não foram relatadas reações sistêmicas significativas na literatura, o que realça a segurança do PDRN quando utilizado corretamente (Colangelo et al., 2020; Squadrito et al., 2017).
- 3. Risco de reações alérgicas:** Apesar de o risco ser mínimo, o risco teórico de reações alérgicas mantém-se. Os médicos têm de monitorizar os pacientes quanto a sinais de hipersensibilidade, especialmente durante a administração inicial. Mesmo que, os dados disponíveis não mostrem relatos documentados de reações de hipersensibilidade imediata (Tipo I) ou tardia (Tipo IV) associadas à utilização de PDRN em humanos. Isto devido a ausência de proteínas e peptídeos, torna improvável a ocorrência de reações do tipo imediato (mediadas por IgE), que são classicamente associadas a anafilaxia e urticária. De igual

modo, não se observaram indícios de reações tardias mediadas por células T (Tipo IV), tais como a dermatite de contacto, após a administração de PDRN (Colangelo et al., 2020; Squadrito et al., 2017).

- 4. Risco de infeção:** Tal como acontece com qualquer tratamento injetável, existe um risco potencial de infeção. Para minimizar este risco, devem ser empregues técnicas assépticas adequadas (Bizzoca et al., 2023; Galeano et al., 2021).

Em suma, a PDRN apresenta um risco mínimo de efeitos secundários, que se limitam sobretudo a reações locais leves. As reações sistémicas e alérgicas são raras e o perfil geral de segurança é favorável, o que demonstra que o medicamento é relativamente seguro. Os médicos devem permanecer vigilantes, principalmente durante a fase inicial do tratamento, a qualquer sinal de reação adversa.

2.5.6 Limitações do Uso Clínico do PDRN

Existem algumas limitações para o uso clínico do PDRN entre elas podemos citar:

Variabilidade na dosagem: A dosagem pode variar, e a dose ideal de PDRN para diferentes afeções (osso, cartilagem e tendão) ainda não está definida, enquanto há maior consenso para aplicações cutâneas (Veronesi et al., 2017).

Necessidade de estudos multicêntricos randomizados: Uma vez que os resultados iniciais são promissores, mas faltam ensaios robustos que verifiquem a eficácia e clarifiquem o papel do PDRN em protocolos combinados (Bizzoca et al., 2023).

Falta de estudos de longo prazo: A escassez de investigações a longo prazo é evidente, com a predominância de estudos de curto prazo. Estes estudos carecem de dados que comprovem a segurança e a eficácia a longo prazo (Colangelo, Galli & Guizzardi, 2020).

Potencial de uso indevido: A possibilidade de utilização incorreta está relacionada com

as suas propriedades regenerativas, o que suscita preocupações quanto à sua aplicação ilegal para otimização do desempenho desportivo. Esta situação pode constituir doping genético ou celular (Yi et al., 2025).

Origem e pureza do produto: O PDRN é, em geral, obtido a partir de DNA de sêmen de salmão. No entanto, variações na fonte e no processo de purificação podem comprometer a consistência, pureza e segurança do produto (Kim et al., 2021).

Reações de hipersensibilidade: A hipersensibilidade ao PDRN é uma contraindicação, embora rara, devido à sua composição purificada sem proteínas ativas, o que significa que não contém substâncias que possam causar uma reação alérgica. A monitorização inicial é recomendada, mas não há registo de reações alérgicas graves em estudos clínicos (Colangelo et al., 2020).

Efeitos adversos: Os efeitos secundários descritos do PDRN são, na sua maioria, leves e locais, com os mais comuns a serem dor, eritema e prurido no local de aplicação. Mesmo assim, é importante tê-los em consideração (Bitto et al., 2013; Kim et al., 2021; Picciolo et al., 2021).

3. CONCLUSÃO

Conforme demonstrado ao longo desta monografia, o PDRN emerge como um agente terapêutico de significativo interesse no âmbito da Medicina Dentária, em virtude do seu duplo papel regenerativo e modulador da inflamação, sustentado adicionalmente pela sua capacidade angiogénica. A sua ação inicia-se com a ativação do A2A, resultando na inibição da via NF- κ B e subsequente redução da libertação de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β , TNF- α e IL-6, bem como na atenuação do stress oxidativo. Consequentemente, o PDRN estimula a síntese de fatores vitais para a reparação tecidular, entre os quais se destacam o VEGF e o EGF, promovendo, deste modo, um meio celular favorável à cicatrização.

Na perspetiva clínica, várias investigações comprovaram que o PDRN promove a regeneração da mucosa oral, revertendo a resposta inflamatória dos fibroblastos gengivais e queratinócitos e restabelecendo prontamente a sua homeostase. Em modelos animais de periodontite, a sua administração conduziu à restauração da arquitetura periodontal, à diminuição de marcadores de inflamação e apoptose e à preservação de proteínas essenciais à sobrevivência celular, como a Bcl-2. A aplicação de PDRN em associação com biomateriais, como o CBCP, demonstrou ser igualmente eficaz na preservação do rebordo alveolar, ao potenciar a formação óssea e a neovascularização, reduzindo significativamente a reabsorção óssea que geralmente ocorre após as extrações dentárias. Adicionalmente, em casos de osteonecrose mandibular induzida por bisfosfonatos, o PDRN demonstrou uma propensão para limitar a extensão das áreas necrosadas, reforçando simultaneamente a angiogénese e estimulando a atividade osteoclástica, o que sugere um papel terapêutico valioso nessas complicações.

Relativamente ao perfil de segurança, o PDRN revela uma elevada tolerabilidade, uma vez que os efeitos adversos registados se limitam predominantemente a reações locais ligeiras, como dor, eritema e edema, sendo excecionalmente raras as respostas sistémicas ou imunomediadas. Este perfil de tolerabilidade notável deve-se, em grande parte, ao rigoroso e metódico processo de purificação, que permite a eliminação de proteínas e peptídeos com potencial imunogénico.

Não obstante os resultados promissores alcançados até ao momento, a transição do PDRN para uma aplicação clínica regular exige ainda a superação de alguns desafios. A literatura atual é limitada, sobretudo no que diz respeito a estudos em humanos, com amostras estatisticamente significativas e acompanhamento de longo prazo. Além disso, a ausência de protocolos clínicos padronizados, com definições claras de dose, frequência e via de administração, compromete a replicabilidade dos resultados e a comparação entre estudos. A heterogeneidade nos modelos experimentais utilizados também dificulta a consolidação de evidência clínica robusta.

Adicionalmente, permanece por esclarecer se a eficácia do PDRN poderá variar em função de características individuais dos pacientes, como o estado metabólico, idade ou presença de doenças sistêmicas, o que realça a importância de estudos personalizados. Também se afigura relevante investigar as possíveis interações entre o PDRN e outras terapias regenerativas ou farmacológicas utilizadas na prática dentária, bem como avaliar o seu comportamento em diferentes tipos de biomateriais e em diversos microambientes teciduais.

Neste sentido, futuras investigações deverão concentrar-se em ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e com follow-up prolongado, que permitam confirmar os benefícios observados em estudos pré-clínicos e validar a segurança e eficácia do PDRN em condições reais. Será igualmente fundamental investir na padronização dos processos de produção e purificação, bem como na criação de diretrizes clínicas para a sua aplicação. A par disso, espera-se que os avanços na biotecnologia e na medicina regenerativa abram caminho para formulações otimizadas de PDRN, adaptadas a diferentes contextos clínicos e necessidades específicas.

Em síntese, a presente monografia corrobora que o PDRN é um coadjuvante polivalente e eficiente na regeneração tecidual e óssea na Medicina Dentária, apresentando a capacidade de acelerar a regeneração e de modular processos inflamatórios de modo seguro. No entanto, a consolidação do seu uso na prática clínica dependerá da superação de lacunas científicas e operacionais que ainda persistem. Com investigação continuada e padronização terapêutica, o PDRN poderá assumir um papel

relevante na medicina dentária contemporânea, oferecendo soluções mais eficazes e personalizadas para os desafios da regeneração oral.

Benefícios do polidesoxirribonucleotídeo na aceleração da cicatrização, redução da inflamação e aumento da regeneração óssea na medicina dentária: revisão narrativa de literatura

4. BIBLIOGRAFIA

Andras, N. L., Mohamed, F. F., Chu, E. Y., & Foster, B. L. (2022). Between a rock and a hard place: Regulation of mineralization in the periodontium. *Genesis*, 60(8–9), e23474. <https://doi.org/10.1002/dvg.23474>

Arias, C. F., Herrero, M. A., Echeverri, L. F., Oleaga, G. E., & López, J. M. (2018). Bone remodeling: A tissue-level process emerging from cell-level molecular algorithms. *PLOS ONE*, 13(9), e0204171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204171>

Ashrafi, M., Gubaua, J. E., Pereira, J. T., Gahlich, F., & Doblaré, M. (2020). A mechano-chemo-biological model for bone remodeling with a new mechano-chemo-transduction approach. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 19(6), 2499–2523. <https://doi.org/10.1007/s10237-020-01353-0>

Baranowska, A., Pitulaj, A., Makar, M., Kowalewski, K., Dominiak, S., & Kubasiewicz-Ross, P. (2025). The impact of a lacto-ovo vegetarian diet on post-operative recovery and wound healing following mandibular third molar extraction—A prospective study. *Nutrients*, 17(5), Article 7599. <https://doi.org/10.3390/nu17050759>

Basson, A. A., Mann, J., Findler, M., & Chodick, G. (2023). Correlates of early dental implant failure: A retrospective study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 38(5), 897–906. <https://doi.org/10.11607/jomi.10199>

Berendsen, A. D., & Olsen, B. R. (2015). Bone development. *Bone*, 80, 14–18. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.035>

Bhattacharya, R., Xu, F., Dong, G., Li, S., Tian, C., Ponugoti, B., & Graves, D. T. (2014). Effect of bacteria on wound healing behavior of oral epithelial cells. *PLOS ONE*, 9(2), e89475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089475>

Bitto, A., Oteri, G., Pisano, M., Altavilla, D., Vermiglio, G., Irrera, N., ... Squadrito, F. (2013). Adenosine receptor stimulation by polynucleotides (PDRN) reduces inflammation in experimental periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(1),

26–32. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12010>

Boitsaniuk, S., Chorniy, S., Manashchuk, N., Chornij, N., Pohoretska, K., Patskan, L., & Levkiv, M. (2023). Oral cavity health and remedy options to stimulate epithelization of oral mucosa. *Journal of Education, Health and Sport*, 27(1), 1–15. <https://doi.org/10.12775/jehs.2023.27.01.005>

Bizzoca, D., Brunetti, G., Moretti, L., Piazzolla, A., Vicenti, G., Moretti, F. L., Solarino, G., & Moretti, B. (2023). Polydeoxyribonucleotide in the treatment of tendon disorders, from basic science to clinical practice: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4582. <https://doi.org/10.3390/ijms24054582>

Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57–80. <https://doi.org/10.1111/prd.12002>

Chattopadhyay, S., Malayil, L., Chopyk, J., Smyth, E., Kulkarni, P., Raspanti, G., Thomas, S. B., Sapkota, A., Mongodin, E. F., & Sapkota, A. R. (2024). Oral microbiome dysbiosis among cigarette smokers and smokeless tobacco users compared to non-users. *Scientific reports*, 14(1), 10394. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60730-2>

Chen, J., Qiu, F., Shi, J., et al. (2025). *PDRN prevents SIRT1 degradation by attenuating autophagy during skin aging*. PLOS ONE, 20(5), e0321005. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321005>

Chiquet, M., Katsaros, C., & Kletsas, D. (2015). Multiple functions of gingival and mucoperiosteal fibroblasts in oral wound healing and repair. *Periodontology 2000*, 68(1), 21–40. <https://doi.org/10.1111/prd.12076>

Colangelo, M. T., Galli, C., & Guizzardi, S. (2020). The effects of polydeoxyribonucleotide on wound healing and tissue regeneration: A systematic review of the literature. *Regenerative Medicine*, 15(6), 1801–1821.

<https://doi.org/10.2217/rme-2019-0118>

Da Cruz, M., Marques, J., Silva, N., Madeira, S., Carvalho, Ó., Silva, F., Caramês, J., & Mata, A. (2022). Human gingival fibroblast and osteoblast behavior on groove-milled zirconia implant surfaces. *Materials*, 15(7), 2411. <https://doi.org/10.3390/ma15072481>

Dawson, D. V., Drake, D. R., Hill, J. R., Brogden, K. A., & Wertz, P. W. (2013). Organization, barrier function and antimicrobial lipids of the oral mucosa. *International Journal of Cosmetic Science*, 35(3), 220–223. <https://doi.org/10.1111/ics.12038>

Di Spirito, F., Giordano, F., Di Palo, M. P., D'Ambrosio, F., Scognamiglio, B., Sangiovanni, G., Caggiano, M., & Gasparro, R. (2024). Microbiota de tecidos saudáveis peri-implantares, mucosite peri-implantar e peri-implantite: uma revisão abrangente. *Microrganismos*, 12(6), 1137. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12061137>

Ebersole, J. L., Kirakodu, S. S., Zhang, X., Dawson, D., 3rd, & Miller, C. S. (2025). Salivary microbiome and biomarker characteristics of diabetics with periodontitis. *Molecular oral microbiology*, 40(1), 37–49. <https://doi.org/10.1111/omi.12485>

Eger, M., Hiram-Bab, S., Liron, T., Weiner, S., & Baron, R. (2018). Mechanism and prevention of titanium particle-induced inflammation and osteolysis. *Frontiers in Immunology*, 9, Article 2963. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02963>

Felix, J., Chaban, P., & Ouanounou, A. (2020). Dental Management of Patients Undergoing Antithrombotic Therapy. *Journal (Canadian Dental Association)*, 86, k17. <https://doi.org/10.1620/tjem.246.257>

French, D., Grandin, H. M., & Ofec, R. (2019). Retrospective cohort study of 4,591 dental implants: Analysis of risk indicators for bone loss and prevalence of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Journal of Periodontology*, 90(7), 691–700.

<https://doi.org/10.1002/jper.18-0236>

Galeano, M., Bitto, A., Altavilla, D., Minutoli, L., Polito, F., Calò, M., Lo Cascio, P., & Squadrito, F. (2008). *Polydeoxyribonucleotide stimulates angiogenesis and wound healing in genetically diabetic mice. Wound Repair and Regeneration*, 16(2), 208–217. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00361.x>

Galeano, M., Pallio, G., Irrera, N., Mannino, F., Bitto, A., Altavilla, D., Squadrito, F. (2021). Polydeoxyribonucleotide: A promising biological platform to accelerate impaired skin wound healing. *Pharmaceuticals*, 14(11), 1103. <https://doi.org/10.3390/ph14111103>

Galea, G. L., Zein, M. R., Allen, S., & Francis-West, P. (2021). Making and shaping endochondral and intramembranous bones. *Developmental Dynamics*, 250(3), 414–449. <https://doi.org/10.1002/dvdy.278>

Garlick, J. A., Parks, W. C., Welgus, H. G., & Taichman, L. B. (1996). Re-epithelialization of human oral keratinocytes in vitro. *Journal of Dental Research*, 75(3), 912–918. <https://doi.org/10.1177/00220345960750030801>

Giridhar, U. (2016). Role of nutrition in oral and maxillofacial surgery patients. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 7(1), 3–9. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.196146>

Gu, Y., & Han, X. (2020). Toll-like receptor signaling and immune regulatory lymphocytes in periodontal disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3329. <https://doi.org/10.3390/ijms21093329>

Guizzardi, S., Galli, C., Govoni, P., Boratto, R., Cattarini, G., Martini, D., Belletti, S., & Scandroglio, R. (2003). Polydeoxyribonucleotide (PDRN) promotes human osteoblast proliferation: A new proposal for bone tissue repair. *Life Sciences*, 73(15), 1973–1983. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00547-2](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00547-2)

Hadjidakis, D. J., & Androulakis, I. I. (2006). Bone remodeling. *Annals of the New*

York Academy of Sciences, 1092, 385–396. <https://doi.org/10.1196/annals.1365.035>

Hand, T. W., & Reboldi, A. (2021). Production and Function of Immunoglobulin A. *Annual review of immunology*, 39, 695–718. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-074236>

Han, J. H., Jung, J., Hwang, L., Ko, I. G., Nam, O. H., Kim, M. S., Lee, J. W., Choi, B. J., & Lee, D. W. (2018). Anti-inflammatory effect of polydeoxyribonucleotide on zoledronic acid-pretreated and lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(1), 400–405. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6186>

Hart, N. H., Newton, R. U., Tan, J., Rantalainen, T., Chivers, P., Siafarikas, A., & Nimphius, S. (2020). Biological basis of bone strength: Anatomy, physiology and measurement. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 20(3), 347–371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7493450/>

Hasturk, H., Kantarci, A., & Van Dyke, T. E. (2012). Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: Role of the macrophage. *Frontiers in Immunology*, 3, 118. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00118>

Hayashi, M., Morimoto, Y., Iida, T., Tanaka, Y., & Sugiyama, S. (2018). Risk of Delayed Healing of Tooth Extraction Wounds and Osteonecrosis of the Jaw among Patients Treated with Potential Immunosuppressive Drugs: A Retrospective Cohort Study. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 246(4), 257–264. <https://doi.org/10.1620/tjem.246.257>

Iniesta, M., Chamorro, C., Ambrosio, N., Marín, M. J., Sanz, M., & Herrera, D. (2023). Subgingival microbiome in periodontal health, gingivitis and different stages of periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 50(7), 905–920. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13793>

Iglesias-Bartolome, R., Uchiyama, A., Molinolo, A. A., Abusleme, L., Brooks, S. R., Pokharel, A., ... Gutkind, J. S. (2018). Transcriptional signature primes human oral

mucosa for rapid wound healing. *Science Translational Medicine*, 10(451), eaap8798. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap8798>

Irrera, N., Bitto, A., Vaccaro, M., Mannino, F., Squadrito, V., Pallio, G., Arcoraci, V., Minutoli, L., Ieni, A., Lentini, M., Altavilla, D., & Squadrito, F. (2020). PDRN, a Bioactive Natural Compound, Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis through NF- κ B Pathway Inhibition and Wnt/ β -Catenin Signaling Modulation. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1215. <https://doi.org/10.3390/ijms21041215>

Javed, F., & Romanos, G. E. (2019). Chronic hyperglycemia as a risk factor in implant therapy. *Periodontology 2000*, 81(1), 57–63. <https://doi.org/10.1111/prd.12283>

Kim, T. H., Heo, S. Y., Oh, G. W., Heo, S. J., & Jung, W. K. (2021). Applications of marine organism-derived polydeoxyribonucleotide: Its potential in biomedical engineering. *Marine Drugs*, 19(6), 296. <https://doi.org/10.3390/md19060296>

Kim, Y. J., Kim, M. J., Kweon, D. K., Lim, S. T., & Lee, S. J. (2020). Polydeoxyribonucleotide activates mitochondrial biogenesis but reduces MMP-1 activity and melanin biosynthesis in cultured skin cells. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 191(2), 540–554. <https://doi.org/10.1007/s12010-019-03171-2>

Ko, Y. C., Lee, J., Urban, I., Kang, J., Kim, H., & Lee, Y. M. (2024). The adjunctive effect of polydeoxyribonucleotide on bone formation in alveolar ridge preservation: A pre-clinical in vivo study. *Journal of Clinical Periodontology*, 51(8), 1034–1043. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13988>

Kumar, P. S., Matthews, C. R., Joshi, V., de Jager, M., & Aspiras, M. (2011). Tobacco smoking affects bacterial acquisition and colonization in oral biofilms. *Infection and immunity*, 79(11), 4730–4738. <https://doi.org/10.1128/IAI.05371-11>

Lee, D., Lee, J., Seol, Y. J., Lee, Y. M., & Koo, K. T. (2023). Effect of polydeoxyribonucleotide on early bone formation in lateral bone augmentation with immediate implant placement: An experimental in vivo study. *Scientific Reports*, 13(1), 16853. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43213-8>

- Lee, D. W., Hyun, H., Lee, S., Kim, S. Y., Kim, G. T., Um, S., Hong, S. O., Chun, H. J., & Yang, D. H. (2019). The effect of polydeoxyribonucleotide extracted from salmon sperm on the restoration of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Marine Drugs*, 17(1), 51. <https://doi.org/10.3390/md17010051>
- Lin, Y., Tang, Z., Jin, L., & Yang, Y. (2022). The expression and regulatory roles of long non-coding RNAs in periodontal ligament cells: A systematic review. *Biomolecules*, 12(2), 304. <https://doi.org/10.3390/biom12020304>
- Liu, Y., Luo, D., & Wang, T. (2016). Hierarchical structures of bone and bioinspired bone tissue engineering. *Small*, 12(34), 4611–4632. <https://doi.org/10.1002/sml.201600626>
- Long, F., & Ornitz, D. M. (2013). Development of the endochondral skeleton. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(1), a008334. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008334>
- López, R., Smith, P., Göstemeyer, G., & Schwendicke, F. (2017). Ageing, dental caries and periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(Suppl. 18), S145–S152. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12683>
- López-Valverde, N., Quispe-López, N., & Blanco Rueda, J. A. (2024). Inflammation and immune response in the development of periodontal disease: A narrative review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1493818. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1493818>
- Lu, B., Zhang, X., & Liu, B. (2021). A systematic review and meta-analysis on influencing factors of failure of oral implant restoration treatment. *Annals of Palliative Medicine*, 10(12), 12664–12677. <https://doi.org/10.21037/apm-21-3449>
- Marques, C., Porcello, A., Cerrano, M., Hadjab, F., Chemali, M., Lourenço, K., Laurent, A. E. (2025). From polydeoxyribonucleotides (PDRNs) to polynucleotides (PNs): Bridging the gap between scientific definitions, molecular insights, and clinical

applications of multifunctional biomolecules. *Biomolecules*, 15(1), 148.
<https://doi.org/10.3390/biom15010148>

Mancl, K. A., Kirsner, R. S., & Ajdic, D. (2013). Biofilmes de feridas: lições aprendidas com biofilmes orais. *Reparo e regeneração de feridas: publicação oficial da Wound Healing Society [e] da European Tissue Repair Society*, 21(3), 352–362.
<https://doi.org/10.1111/wrr.12034>

Mavropoulos, A., Aars, H., & Brodin, P. (2003). Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(3), 214–221.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.10284.x>

Meng, Z., Yang, T., & Liu, D. (2022). Type-2 epithelial–mesenchymal transition in oral mucosal nonneoplastic diseases. *Frontiers in Immunology*, 13, 1020768.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1020768>

Miron, R., Estrin, N., Sculean, A., & Zhang, Y. (2024). Understanding exosomes: Part 3—Therapeutic and diagnostic potential in dentistry. *Periodontology 2000*, 104(1), 145–170. <https://doi.org/10.1111/prd.12557>

Nakao, Y., Fukuda, T., Zhang, Q., Sanui, T., Shinjo, T., Kou, X., Chen, C., Liu, D., Watanabe, Y., Hayashi, C., Yamato, H., Yotsumoto, K., Tanaka, U., Taketomi, T., Uchiumi, T., Le, A. D., Shi, S., & Nishimura, F. (2021). Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss. *Acta biomaterialia*, 122, 306–324.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.12.046>

Neurath, N., & Kesting, M. (2024). Cytokines in gingivitis and periodontitis: From pathogenesis to therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*, 15, 1435054.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1435054>

Overmiller, A. M., Sawaya, A. P., Hope, E. D., & Morasso, M. I. (2022). Intrinsic networks regulating tissue repair: Comparative studies of oral and skin wound healing. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 14(11), a041244.

<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041244>

Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 26(3 Pt 2), 230–242.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1991.tb01649.x>

Pereira, D., & Sequeira, I. (2021). A scarless healing tale: Comparing homeostasis and wound healing of oral mucosa with skin and oesophagus. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 682143. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.682143>

Picciolo, G., Mannino, F., Irrera, N., Vermiglio, G., Aragona, P., Altavilla, D., Squadrito, F. (2021). PDRN, a natural bioactive compound, blunts inflammation and positively reprograms healing genes in an “in vitro” model of oral mucositis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111538. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111538>

Ranahma-Hezavah, M., Mertowska, P., & Mertowski, S. (2023). How can imbalance in oral microbiota and immune response lead to dental implant problems? *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17620. <https://doi.org/10.3390/ijms242417620>

Renard, E., Gaudin, A., Bienvenu, G., Amiaud, J., Farges, J.-C., & Alliot-Langlois, Y. (2016). Immune cells and molecular networks in experimentally induced pulpitis. *Journal of Dental Research*, 95(2), 196–205. <https://doi.org/10.1177/0022034515612086>

Runyan, C. M., & Gabrick, K. S. (2017). Biology of bone formation, fracture healing, and distraction osteogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 28(5), 1380–1389. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000003625>

Rogers, M. J., Crockett, J. C., Coxon, F. P., & Mönkkönen, J. (2011). Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*, 49(1), 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.008>

Rogers, M. J., Gordon, S., Benford, H. L., Coxon, F. P., Luckman, S. P., Monkkonen, J., & Frith, J. C. (2000). Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*, 88(12 Suppl), 2961–2978. [https://doi.org/10.1002/10970142\(20000615\)88:12+<2961::AID-CNCR12>3.3.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/10970142(20000615)88:12+<2961::AID-CNCR12>3.3.CO;2-C)

Rogers, M. J., Mönkkönen, J., & Muñoz, M. A. (2020). Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*, 139, 115493. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115493>

Sansores-España, L., Melgar-Rodríguez, S., Vernal, R., Carrillo-Ávila, B., Martínez-Aguilar, V., & Díaz-Zúñiga, J. (2022). Neutrophil N1 and N2 subsets and their possible association with periodontitis: A scoping review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20), 12068. <https://doi.org/10.3390/ijms232012068>

Santos, M. S., Silva, J. C., & Carvalho, M. S. (2024). Hierarchical biomaterial scaffolds for periodontal tissue engineering: Recent progress and current challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(16), 8562. <https://doi.org/10.3390/ijms25168562>

Schmidt, C., Steinbach, G., Decking, R., Claes, L. E., & Ignatius, A. A. (2003). IL-6 and PGE₂ release by human osteoblasts on implant materials. *Biomaterials*, 24(23), 4191–4196. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00317-X](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00317-X)

Şenel, S. (2021). An overview of physical, microbiological and immune barriers of oral mucosa. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7821. <https://doi.org/10.3390/ijms22157821>

Shin, S. M., Baek, E. J., Kim, K. H., Kim, K. J., & Park, E. J. (2023). Polydeoxyribonucleotide exerts opposing effects on ERK activity in human skin keratinocytes and fibroblasts. *Molecular Medicine Reports*, 28(2), 148. <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13035>

Silva, H. (2021). Tobacco use and periodontal disease – The role of microvascular dysfunction. *Biology*, 10(5), 441. <https://doi.org/10.3390/biology10050441>

Squadrito, F., Bitto, A., Irrera, N., Pizzino, G., Pallio, G., Minutoli, L., & Altavilla, D. (2017). Pharmacological activity and clinical use of PDRN. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 224. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00224>

Su, D., Krongbamee, T., Swearson, S., et al. (2025). Irx1 mechanisms for oral epithelial basal stem cell plasticity during reepithelialization after injury. *JCI Insight*, 10(1), e179815. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.179815>

Tan, N., Sabalic, M., Nguyen, L., & D'Aiuto, F. (2023). Regenerative potential of granulation tissue in periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cells International*, 2023, 8789852. <https://doi.org/10.1155/2023/8789852>

Trimarchi, M., Lauritano, D., Ronconi, G., et al. (2022). Mast cell cytokines in acute and chronic gingival tissue inflammation: Role of IL-33 and IL-37. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13242. <https://doi.org/10.3390/ijms232113242>

Van De Rijdt, L., Stoop, C., Weijenberg, R., De Vries, R., Feast, A., Sampson, E., & Lobbezoo, F. (2019). The influence of oral health factors on the quality of life in older people: A systematic review. *The Gerontologist*, 59(4), E311–E326. <https://doi.org/10.1093/geront/gnz105>

Veronesi, F., Dallari, D., Sabbioni, G., Carubbi, C., Martini, L., & Fini, M. (2017). Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) from skin to musculoskeletal tissue regeneration via adenosine A₂A receptor involvement. *Journal of Cellular Physiology*, 232(9), 2299–2307. <https://doi.org/10.1002/jcp.25663>

Villalobos, V., Garrido, M., Reyes, A., Fernández, C., Diaz, C., Torres, V. A., González, P. A., & Cáceres, M. (2022). Aging envisage imbalance of the periodontium: A keystone in oral disease and systemic health. *Frontiers in immunology*, 13, 1044334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1044334>

Villarreal-Ponce, A., Tiruneh, M. W., Lee, J., et al. (2020). Keratinocyte-macrophage crosstalk by the Nrf2/Ccl2/Egf signaling axis orchestrates tissue repair. *Cell Reports*, 33(8), 108417. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108417>

Waasdorp, M., Krom, B. P., Bikker, F. J., van der Meulen, M. J., & van der Velden, U. (2021). The bigger picture: Why oral mucosa heals better than skin. *Biomolecules*, 11(8), 1165. <https://doi.org/10.3390/biom11081165>

Werner, S., Krieg, T., & Smola, H. (2007). Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *The Journal of Investigative Dermatology*, 127(5), 998–1008. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700786>

Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., Migliorati, C. A., Khan, A., Morrison, A., Anderson, H., Murphy, B. A., Alston-Johnson, D., Mendes, R. A., Beadle, B. M., Jensen, S. B., & Saunders, D. P. (2019). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(25), 2270–2290. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186>

Yi, J. Y., Park, S., Kim, M., Kim, Y., Lee, H., Kim, S., ... Park, J. Y. (2025). Emerging wound-healing injectable polydeoxyribonucleotide: Potential as a prohibited doping method and its simple detection via CRISPR/Cas12a system. *International Journal of Biological Macromolecules*, 309(Pt 3), 142999. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.142999>

Yuan, H., Chlipala, G. E., Bangash, H. I., Cao, X., & Chen, W. (2025). Dynamics of human palatal wound healing and the associated microbiome. *Journal of Dental Research*, 104(1), 97–105. <https://doi.org/10.1177/00220345241288761>

Yuan, Y., Zhang, H., Gu, Q., Xu, X., Yu, R., & Huang, H. (2022). Analysis of Th cell subsets in local and systemic environments from experimental periodontitis rats. *Molecular Oral Microbiology*, 37(6), 171–183. <https://doi.org/10.1111/omi.12376>

- Yu, H., Zhou, A., Liu, J., Liu, Y., & Xu, Y. (2021). Management of systemic risk factors ahead of dental implant therapy: A beard well lathered is half shaved. *Journal of Leukocyte Biology*, 110(3), 591–604. <https://doi.org/10.1002/jlb.6mr0621-760rr>
- Zhang, M., Liu, Y., Afzali, H., & Graves, D. T. (2024). An update on periodontal inflammation and bone loss. *Frontiers in Immunology*, 15, 1385436. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1385436>
- Zhang, Y., He, J., He, B., Huang, R., & Li, M. (2019). Effect of tobacco on periodontal disease and oral cancer. *Tobacco Induced Diseases*, 17, Article 40. <https://doi.org/10.18332/tid/106187>
- Zhao, R., Han, W., Tang, K., Zhang, Y., Wu, H., Liu, Y., & Sun, Z. (2022). Function of normal oral mucosa revealed by single-cell RNA sequencing. *Journal of Cellular Biochemistry*, 123(9), 1481–1494. <https://doi.org/10.1002/jcb.30307>
- Zhao, Z., Liu, J., Weir, M., Schneider, A., Oates, T., Xu, H., Zhang, K., & Bai, Y. (2022). Periodontal ligament stem cell-based bioactive constructs for bone tissue engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 1071472. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1071472>
- Zhou, M., & Graves, D. T. (2022). Impact of the host response and osteoblast lineage cells on periodontal disease. *Frontiers in Immunology*, 13, 998244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.998244>
- Zimmermann, E. A., & Ritchie, R. O. (2015). Bone as a structural material. *Advanced Healthcare Materials*, 4(9), 1287–1304. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500070>