



# Surgical & Cosmetic Dermatology



www.surgicalcosmetic.org.br/

## A influência do uso de antioxidante tópico no crescimento do cabelo e no estado da pele após depilação química

*The influence of topical antioxidant use on hair regrowth and skin condition after chemical depilation*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2025170350>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A restauração capilar durante a alopecia com o auxílio dos medicamentos existentes nem sempre é eficaz, por isso é importante a busca de novos medicamentos para o seu tratamento.

**OBJETIVO:** Nosso trabalho tem como objetivo estudar o efeito da aplicação tópica de novo gel com succinato de etilmetilhidroxipiridina na restauração capilar e nos parâmetros bioquímicos e histológicos da pele em animais após depilação química.

**MÉTODOS:** Foram utilizados 50 ratos Wistar machos adultos em experimentos. A alopecia foi modelada com um produto depilatório comercial à base de tioglicolato de potássio. Todos os dias, foi aplicado gel succinato de etilmetilhidroxipiridina a 5% (125 mg/kg) na pele. Após 3, 9 e 21 dias do início do tratamento, realizaram-se tricoscopia, análise bioquímica e investigação histológica das amostras de pele.

**RESULTADOS:** Foi demonstrado que o novo gel succinato de etilmetilhidroxipiridina causou tendência à aceleração do crescimento do cabelo, diminuição da peroxidação lipídica, normalização da atividade das enzimas antioxidantes e do conteúdo de hidroxiprolina e glicosaminoglicanos na pele da área de teste em comparação com o controle patológico.

**CONCLUSÕES:** Portanto, o gel succinato de etilmetilhidroxipiridina atua predominantemente nos parâmetros bioquímicos da pele e será útil no tratamento das formas de alopecia que se desenvolvem num contexto de intenso estresse oxidativo.

**Palavras-chave:** Cabelo; Remoção de Cabelo; Pele.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Hair restoration treatments for alopecia using existing medications are not always effective, highlighting the need for new therapeutic options.

**OBJECTIVE:** This study aimed to evaluate the effects of a topical gel containing ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate (EMHPS) on hair regrowth and biochemical and histological skin parameters in animals following chemical depilation.

**METHODS:** Experiments were conducted on 50 adult male Wistar rats. Alopecia was induced using a commercial depilatory product containing potassium thioglycolate. A 5% EMHPS gel (125 mg/kg) was applied daily to the depilated skin. Trichoscopy, biochemical analysis, and histological examination of skin samples were performed on days 3, 9, and 21 of treatment.

**RESULTS:** The EMHPS gel demonstrated a tendency to accelerate hair regrowth, reduce lipid peroxidation, normalize antioxidant enzyme activity, and restore hydroxyproline and glycosaminoglycan levels in the treated skin compared to the untreated pathology control.

**CONCLUSIONS:** The EMHPS gel primarily influences skin biochemical parameters and may be beneficial for treating forms of alopecia associated with oxidative stress.

**Keywords:** Hair; Hair Removal; Skin.

## Artigo Original

### Autores:

Olena Baliuk<sup>1</sup>  
Oleh Akimov<sup>2</sup>  
Elena Vazhnichaya<sup>1</sup>  
Vitalii Kostenko<sup>2</sup>  
Ivan Starchenko<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Poltava State Medical University, Departamento de Farmacologia, Poltava - Poltava, Ucrânia
- <sup>2</sup> Poltava State Medical University, Departamento de Fisiopatologia, Poltava - Poltava, Ucrânia
- <sup>3</sup> Poltava State Medical University, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Forense, Poltava - Poltava, Ucrânia

### Correspondência:

Oleh Akimov  
E-mail: o.akimov@pdmu.edu.ua

**Fonte de financiamento:** Nenhuma.  
**Conflito de interesses:** Nenhum.

**Data de Submissão:** 20/02/2024  
**Decisão final:** 14/06/2024

### Como citar este artigo:

Baliuk O, Akimov O, Vazhnichaya O, Kostenko V, Starchenko I. A influência do uso de antioxidante tópico no crescimento do cabelo e no estado da pele após depilação química. Surg Cosmet Dermatol.2025;17:e02025350.



## INTRODUÇÃO

O cabelo saudável é visto como um elemento de beleza, e a queda de cabelo pode afetar significativamente a qualidade de vida.<sup>1</sup> A queda de cabelo, ou alopecia, é um dos problemas mais comuns em dermatologia. São conhecidos muitos tipos de alopecia, mas em todos os casos o tratamento patogênico é usado para estimular a fase anágena, retardar a catágena e restaurar a espessura adequada do cabelo.<sup>2,3</sup> Existem estratégias orais para a terapia da queda de cabelo, mas elas estão associadas a um alto risco de efeitos colaterais,<sup>4</sup> por isso prefere-se a terapia tópica.<sup>5</sup>

As dosagens de finasterida e minoxidil para uso local são os remédios mais reconhecidos para o tratamento da alopecia, mas também podem ser usadas prostaglandinas, cetoconazol, vitaminas, minerais, preparações à base de ervas, plasma rico em plaquetas, fatores de crescimento, microagulhamento, laser e terapia celular.<sup>6</sup> Na alopecia cicatricial, o sucesso do tratamento é obtido por meio de transplante capilar.<sup>7</sup> A restauração capilar com a ajuda de medicamentos locais nem sempre é eficaz, por isso é importante buscar novos medicamentos ou reposicionar medicamentos já conhecidos.<sup>6</sup>

Desse ponto de vista, o uso de antioxidantes é de interesse, em particular um antioxidante heterocíclico sintético, o succinato de etilmetil-hidroxipiridina (EMHPS), ou Mexidol.<sup>8</sup> Esse medicamento é pouco tóxico, tem uma margem de segurança significativa e é prescrito para pacientes com doenças psiconeurológicas e cardíacas em alguns países do espaço pós-soviético.<sup>9</sup> Os resultados da previsão computadorizada dos efeitos dermatológicos da estrutura do EMHPS usando a abordagem metódica Drug2ways mostraram sua potencial atividade terapêutica na alopecia.<sup>10</sup>

Sabe-se que o estresse oxidativo está associado ao desenvolvimento de doenças de pele<sup>11</sup> e pode ser um elo pelo qual a patologia da pele perturba a condição normal do cabelo.<sup>12</sup> Embora o EMHPS seja um potente antioxidante, seu uso tópico em dermatologia e cosmetologia não foi investigado e não há apresentações de dosagem para a aplicação tópica do medicamento. Isso despertou nosso interesse em criar o EMHPS em gel. Ao escolher o gel como apresentação de dosagem do antioxidante, levamos em conta que ele é capaz de fornecer substâncias que promovem a regeneração do tecido, permanece estável na área tratada e resiste à evaporação por mais tempo do que a forma líquida.<sup>13</sup> Decidimos investigar a influência do EMHPS em gel mencionado na restauração capilar e na condição da pele em ratos de laboratório após a depilação química, que é considerada um dos modelos animais de perda de pelo na fase de teste pré-clínico do medicamento ou produto cosmético.<sup>14</sup> O objetivo de nossa pesquisa é estudar o efeito da aplicação tópica do novo EMHPS em gel na restauração capilar e nos parâmetros bioquímicos e histológicos da pele em animais após a depilação química.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Materiais

As substâncias formadoras de gel e auxiliares, todos os reagentes para análise bioquímica e corantes para exame histológico foram fabricados pela Merck KGaA (Alemanha). A substância EMHPS foi obtida do fabricante (SPF Microchem LLC, Ucrânia). O gel continha 5,0 g de EMHPS, 0,5 g de metabissulfato de sódio, 1,0 g de álcool polivinílico, 2,0 g de carbômero 940, 2,8 g de TRIS e água destilada para 100,0 g. Ele foi preparado por tecnologia de laboratório. Para isso, o EMHPS e o metabissulfato de sódio foram dissolvidos em água (2/5 da quantidade total necessária). O álcool polivinílico foi dissolvido separadamente em 2/5 da quantidade total necessária de água por aquecimento em banho-maria e as soluções resultantes foram misturadas. O carbômero 940 e o TRIS, previamente dissolvidos em 1/5 da quantidade total de água, foram adicionados em pequenas porções com agitação constante até a formação de um gel.

### Modelo patológico e terapia experimental

Foram utilizados 50 ratos Wistar machos adultos (idade 122-126 dias, peso 185 a 215 g) mantidos em gaiolas de 5 indivíduos com uma dieta padrão de laboratório e água ad libitum. Eles foram alojados em uma sala com temperatura controlada e ciclos de 12 horas de luz e escuridão. O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Questões Éticas e Bioética da Poltava State Medical University (nº 220, 25 de outubro de 2023).

Os ratos de todos os grupos foram pré-selecionados para estarem na fase telógena do ciclo de crescimento do pelo com base na idade.<sup>15</sup> Eles foram divididos aleatoriamente em quatro grupos, incluindo ratos intactos, patologia controle, referência e grupos experimentais.

A alopecia foi modelada pela depilação química das costas dos animais. Uma área de pele de 8 x 4 cm foi tratada com um produto depilatório comercial à base de tioglicolato de potássio.<sup>16</sup> O produto foi aplicado sobre a pele dos animais em uma camada fina por 10 minutos. Após a dissolução, os pelos foram removidos, a pele foi cuidadosamente lavada com água e seca com um guardanapo. O tratamento foi iniciado imediatamente após a secagem da área depilada da pele.

O EMHPS em gel foi aplicado na pele da área de teste em uma dose de 125 mg/kg (em média 0,5 mL por rato). O tratamento foi realizado diariamente, no mesmo horário do dia. Após a aplicação do gel, cada animal foi isolado por 30 minutos e, em seguida, retornou à gaiola. O tratamento foi concluído 24 horas antes da retirada do rato do experimento.

Utilizou-se como preparação de referência uma solução de 2% de minoxidil (Industrial Pharmaceuticals Cantabria, S.A., Espanha). Ela foi aplicada à pele depilada uma vez por dia na dose de 30 mg/kg (em média 0,3 mL por rato).<sup>15</sup>

Durante o experimento, o comportamento dos animais foi monitorado e seu peso corporal controlado periodicamente. Decorrido 3, 9 e 21 dias da depilação, os animais foram retirados

do experimento por perda terminal de sangue sob anestesia geral com tiopental sódico (JSC Kyivmedpreparat, Ucrânia) na dose de 50 mg/kg.<sup>17</sup>

#### Métodos de pesquisa macroscópica

Realizaram-se tricoscopia e fotografia usando um tricoscópio digital Firefly DE330T (EUA). A avaliação do crescimento dos pelos foi feita de acordo com o sistema de pontuação de quatro tipos: tipo 1 – crescimento irregular e fraco dos pelos, a pele é claramente visível; tipo 2 – baixa densidade dos pelos, a pele é visível; tipo 3 – densidade moderada dos pelos, a pele não é visível; tipo 4 – alta densidade dos pelos, pelagem completa e espessa.<sup>18</sup>

#### Análise histológica

Após 21 dias, pedaços da pele da área de teste foram removidos de ratos eutanasiados e usados para se fazer preparações histológicas coradas com hematoxilina e eosina de acordo com o protocolo padrão.<sup>19</sup> Elas foram investigadas com um microscópio Olympus BX41 (Olimpus, Japão).

#### Ensaio bioquímicos

Preparou-se um homogenato de 10% da pele da área afetada em solução tampão TRIS-HCl 0,2 M (pH=7,4). O conteúdo de malondialdeído (MDA) foi determinado pela reação entre MDA e 1-metil-2-fenilindol.<sup>20</sup> A atividade da superóxido dismutase (SOD) foi medida pela cinética da autoxidação de adrenalina.<sup>21</sup> A atividade da catalase foi determinada pelo método colorimétrico do molibdato.<sup>22</sup> A concentração de hidroxiprolina livre foi determinada por um ensaio colorimétrico baseado na reação do ácido pirrol-2-carboxílico formado durante a oxidação da hidroxiprolina com paradimetilaminobenzaldeído por modificação.<sup>23</sup> O conteúdo de glicosaminoglicanos (GAG) na pele foi analisado pela concentração de ácidos hexurônicos que formam um produto colorido na reação com carbazol de acordo com Dische por modificação.<sup>24</sup>

Os métodos especificados foram previamente validados para a análise de 10% de homogenato de tecido. Todas as medições de densidade óptica foram realizadas em um espectrofotômetro Ulab 101 (Ulab, China).

#### Análise estatística

Os resultados dos ensaios bioquímicos foram apresentados como média e erro padrão da média ( $M \pm SE$ ). O material digital foi processado estatisticamente pela análise unidirecional de variância ANOVA seguido do teste de Tukey. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada previamente com o teste de Shapiro-Wilk. O teste U de Mann-Whitney foi usado para avaliar os resultados da avaliação semiquantitativa da regeneração capilar. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

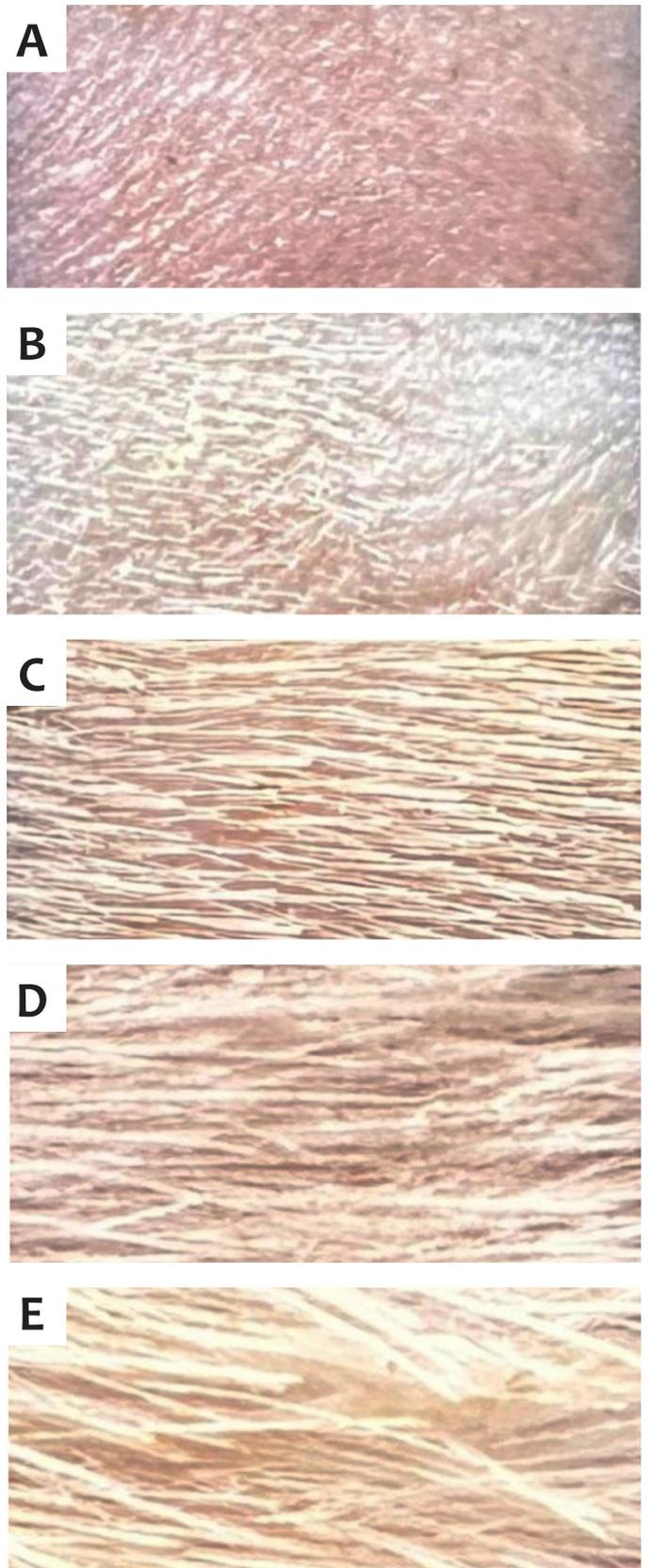


FIGURA : Avaliação visual da regeneração capilar

## RESULTADOS

### Avaliação tricoscópica e visual da regeneração capilar

Durante todo o período de observação, não houve anormalidades comportamentais nos ratos dos grupos controle e experimental. As alterações no peso corporal foram estatisticamente insignificantes em comparação com os valores iniciais.

De acordo com o exame visual, os ratos intactos tinham uma pelagem espessa típica dessa espécie animal (Figura 1D). Correspondia ao tipo 4 (5/5) (Figura 2). Imediatamente após a depilação química, os animais de todos os grupos apresentaram uma área de teste sem pelos e com a pele limpa (Figura 1A). Após 3 dias, iniciou-se a restauração dos pelos, que foi igualmente expressa em todos os grupos (Figura 1B). Era do tipo 1 (5/5) e provavelmente diferia dos pelos de ratos intactos ( $p < 0,005$ ) (Figura 2A). As diferenças entre os grupos foram observadas 9 dias após o início do experimento. Nos animais com a patologia controle, a condição da área de teste foi caracterizada por

uma notável regeneração capilar estimada como do tipo 2 (5/5) (Figura 1C), que ainda era significativamente diferente do controle intacto ( $p < 0,005$ ) (Figura 2B). Nesse período, o minoxidil contribuiu para a tendência à aparência do pelo com uma pontuação do tipo 3 (3/5) ( $p < 0,1$ ) em comparação com a patologia controle (Figura 1D, Figura 2B). Após 9 dias, nos animais tratados com o EMHPS em gel, a regeneração do pelo foi semelhante à do grupo referência (Figura 1D, Figura 2B), mas o comprimento era diferente, incluindo alguns fios longos.

Após 21 dias, em ratos com a patologia controle, a pelagem era caracterizada pelos tipos 3 (3/5) e 4 (2/5). Recuperou-se gradualmente quase ao normal (Figura 1D, Figura E). Nos animais com a terapia experimental, predominou a condição do pelo tipo 4 (4/5), mas não houve diferença provável em relação à patologia controle (Figura 2C). O grupo referência apresentou situação semelhante, mas visualmente o pelo dos animais desse grupo era mais homogêneo do que o dos ratos tratados com o EMHPS em gel (Figura 2C).

Portanto, de acordo com os dados da avaliação macroscópica, a restauração do pelo em ratos após a depilação química demonstrou uma tendência à aceleração sob a influência do EMHPS em gel, bem como sob a influência da preparação de referência.

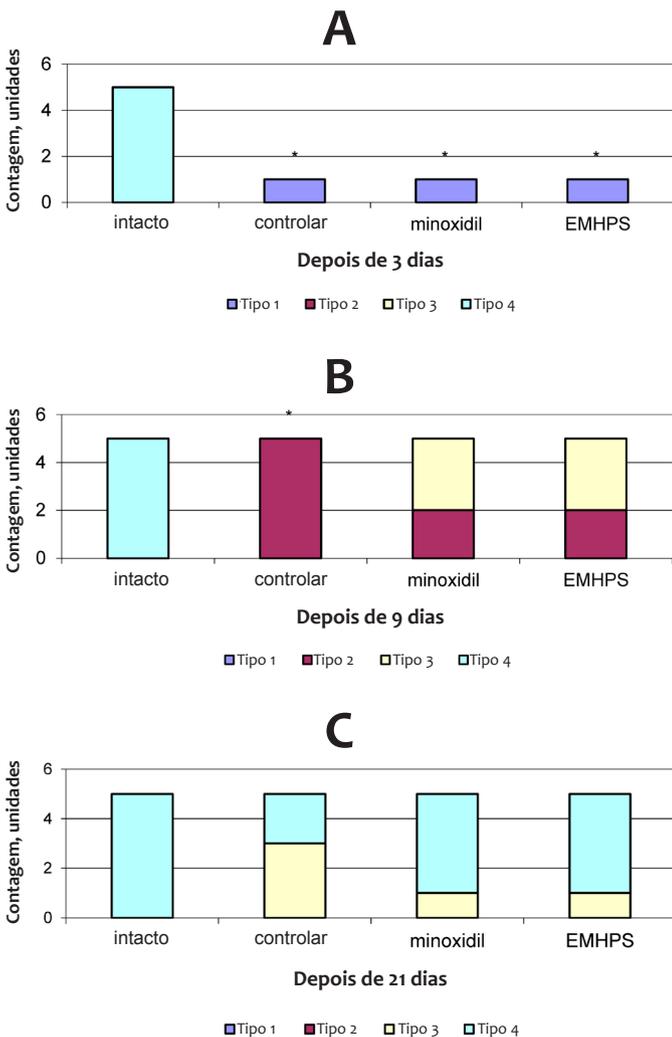
### Alterações histológicas na pele

Após 21 dias de experimento, os ratos do grupo patologia controle apresentaram reatividade das células basais, bordas pouco nítidas entre as camadas da pele, hipertrofia da camada granular, cistos intraepiteliais únicos (Figura 3A). A expressão das papilas da derme era boa ou moderada. Os folículos pilosos eram irregulares em termos de localização e diâmetro.

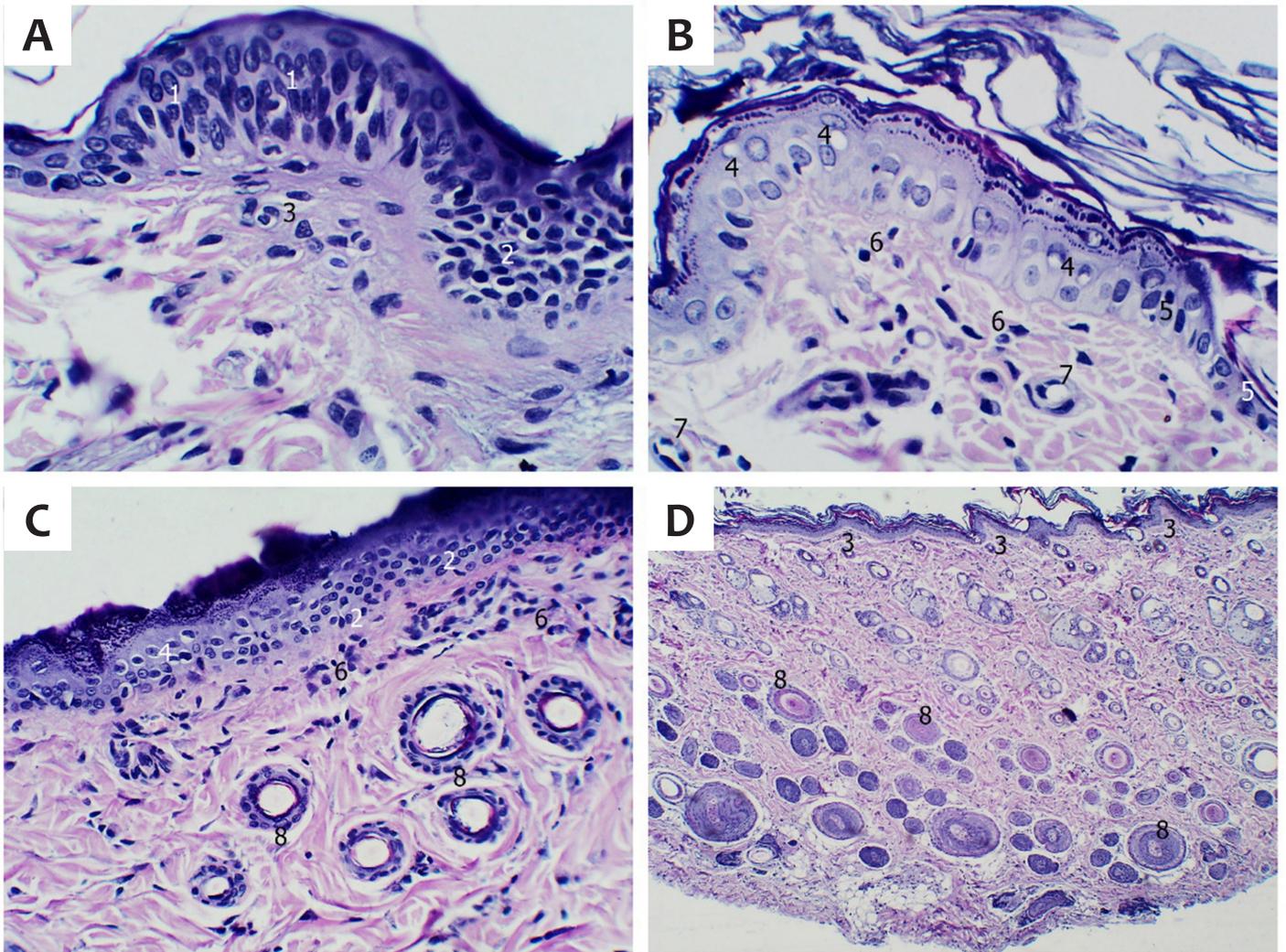
Os animais tratados com o EMHPS em gel tinham muitos epitelíócitos com distrofia hidrópica na epiderme e leucócitos intraepiteliais (Figura 3B). O estrato córneo estava hipertrofiado em alguns locais. A reatividade das células basais estava presente e poucos infiltrados linfoplasmocitários foram observados na derme. Os microvasos apresentavam sinais de fraco suprimento sanguíneo. A formação de papilas era moderada. Os folículos pilosos eram irregulares e algumas glândulas sebáceas estavam hipertrofiadas.

Nesse período, observou-se na pele dos animais em uso de minoxidil um número significativo de epitelíócitos com vacúolos opticamente vazios, leucócitos intraepiteliais, áreas de reatividade das células basais na epiderme (Figura 3C). Na derme, o número de elementos celulares e seus agrupamentos focais estavam aumentados. As papilas foram expressas bem ou moderadamente. Havia uma quantidade significativa de folículos pilosos. Seu diâmetro variava ligeiramente. Em alguns casos, as glândulas sebáceas mostraram sinais de hipertrofia.

Para fins de comparação, o padrão histológico da pele intacta é apresentado na Figura 3D. Na epiderme, foram determinadas de duas a seis camadas de células com limites claros. Fo-



**FIGURA 2:** Avaliação tricoscópica e visual da regeneração capilar



**FIGURA 3:** Padrão histológico da pele dos animais após 21 dias do início do experimento. **A** - Animais com patologia controle (hematoxilina e eosina [H&E], x400). **B** - Animais com aplicação tópica de EMHPS em gel (H&E, x400). **C** - O grupo referência recebeu minoxidil tópico (H&E, x250). **D** - Animais intactos (H&E, x30).

1 – áreas de estratificação na epiderme; 2 – hiperplasia de células basais; 3 – papila dérmica; 4 – epiteliócitos com distrofia hidrópica; 5 – leucócitos intraepiteliais; 6 – infiltrados linfoplasmocitários na derme; 7 – vasos sanguíneos; 8 – pelos

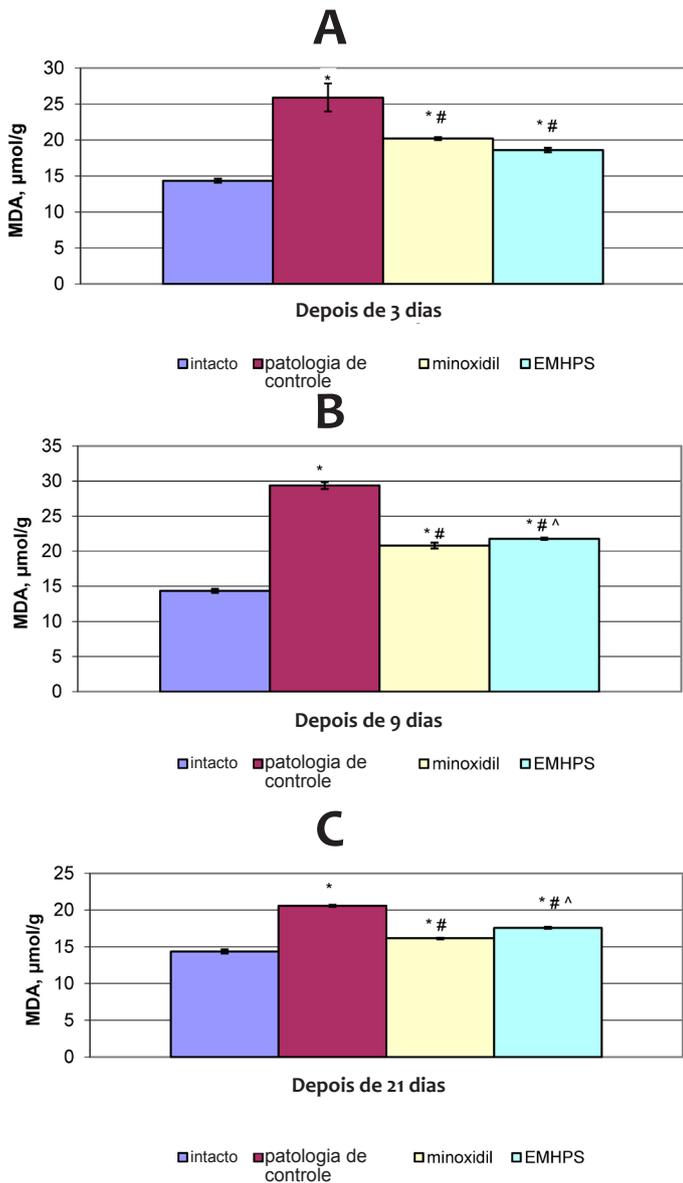
ram encontrados linfócitos intraepiteliais únicos. Os epiteliócitos individuais apresentavam sinais de distrofia hidrópica. A derme era representada por tecido conjuntivo com fibras de colágeno bem definidas e elementos celulares únicos. As papilas foram expressas moderadamente. Os folículos pilosos estavam distribuídos de forma difusa ou em grupos de três a cinco, em sua maioria de diâmetro pequeno ou médio. As glândulas sebáceas estavam localizadas perto dos folículos pilosos e, às vezes, tinham uma conexão visível com eles.

Portanto, a regeneração dos pelos após a depilação química, tanto na ausência de correção farmacológica quanto sob o efeito do tratamento tópico com EMHPS ou com o medica-

mento etalônico, foi acompanhada de alterações histológicas na pele da área de teste, e a farmacoterapia aumentou a reação da pele em comparação com a patologia controle.

#### Alterações bioquímicas na pele

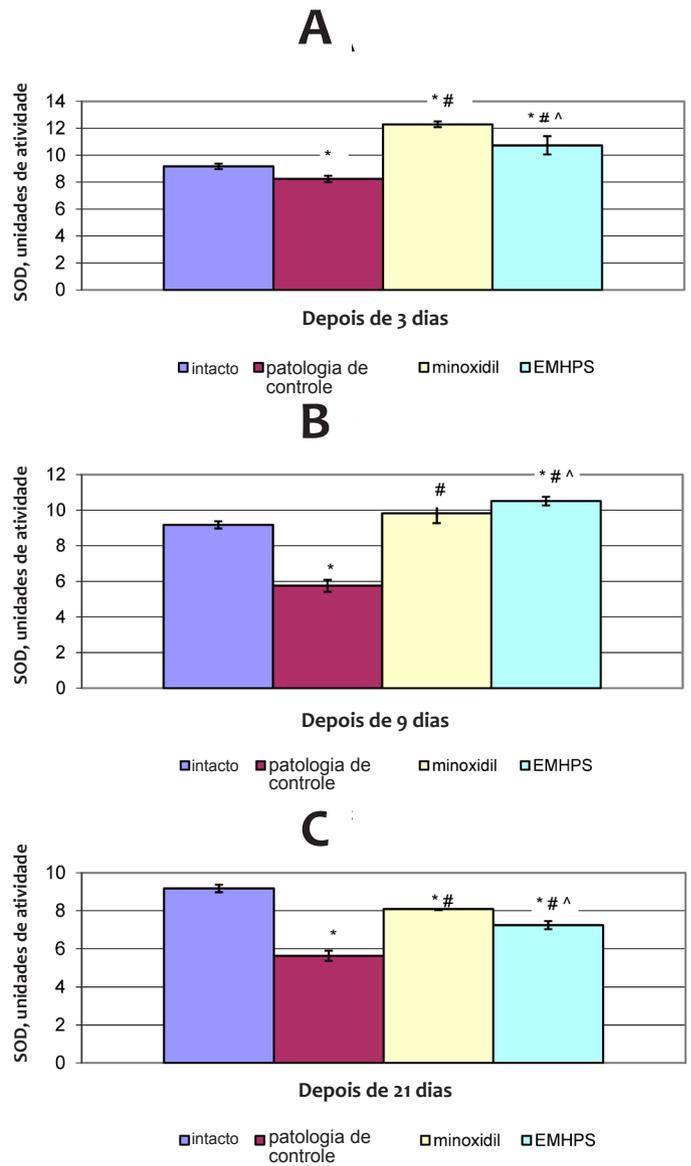
Em todos os períodos de observação, a patologia controle foi acompanhada por um aumento na peroxidação lipídica. Isso foi evidenciado por uma elevação na concentração de MDA ( $p < 0,001$ ) na pele da área afetada em comparação com os animais intactos (Figura 4). O uso do minoxidil reduziu a concentração de MDA em 1,3 vez ( $p < 0,001$ ) após 3 dias, em 1,4 vez ( $p < 0,001$ ) após 9 dias e em 1,2 vez ( $p < 0,001$ ) após 21



**FIGURA 4:** Concentração de MDA na pele

dias, em comparação com a depilação sem o medicamento no mesmo período. O EMHPS em gel agiu de forma semelhante: após 3 dias, diminuiu o conteúdo de MDA na pele em 1,4 vez ( $p < 0,001$ ), após 9 dias, em 1,3 vez ( $p < 0,001$ ) e após 21 dias, em 1,2 vez ( $p < 0,001$ ) em comparação com a patologia controle. Em dois períodos posteriores de observação, esse efeito foi ligeiramente, mas provavelmente mais fraco ( $p < 0,001$ ) do que o efeito do medicamento de referência.

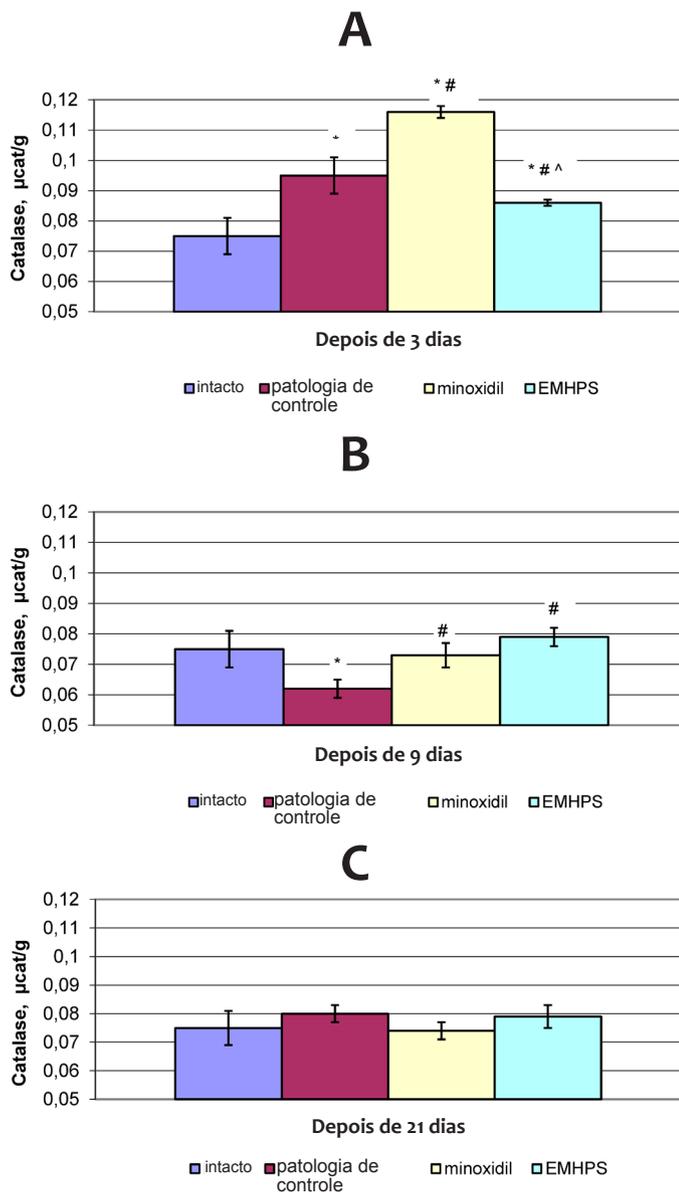
No grupo patologia controle, a atividade da SOD na pele diminuiu 3 dias após a depilação ( $p < 0,05$ ) em comparação com os ratos intactos (Figura 5A). Alterações semelhantes foram ainda mais pronunciadas após 9 e 21 dias ( $p < 0,001$ ) do desenvolvimento da patologia modelo (Figura 5B, Figura C).



**FIGURA 5:** Atividade da SOD na pele

Em termos diferentes do tratamento, o minoxidil aumentou a atividade da SOD em 1,5 a 1,4 vez ( $p < 0,001$ ) em comparação com a depilação sem farmacoterapia (Figura 5). O EMHPS em gel também aumentou a atividade dessa enzima antioxidante em 1,3 vez ( $p < 0,001$ ), 1,8 vez ( $p < 0,001$ ) e 1,3 vez ( $p < 0,001$ ), respectivamente, em 3, 9 e 21 dias após o início do experimento, em comparação com a patologia controle. Após 3 dias e no final do tratamento, seu efeito foi mais fraco ( $p < 0,002$ ;  $p < 0,001$ ) e após 9 dias foi mais forte ( $p < 0,001$ ) do que a ação do minoxidil.

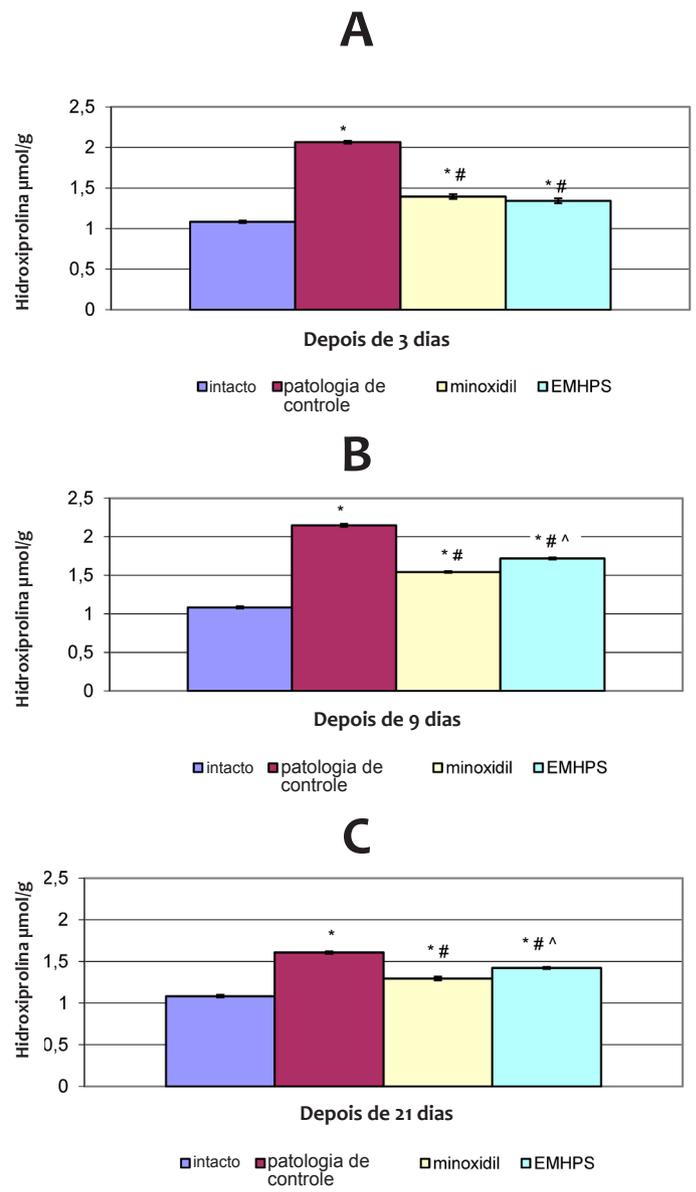
A patologia controle causou um aumento na atividade da catalase na pele após 3 dias ( $p < 0,001$ ), sua diminuição após 9 dias ( $p < 0,002$ ) e não a afetou após 21 dias em comparação com o controle intacto (Figura 6). Nesse contexto, o minoxidil



**FIGURA 6:** Atividade da catalase na pele

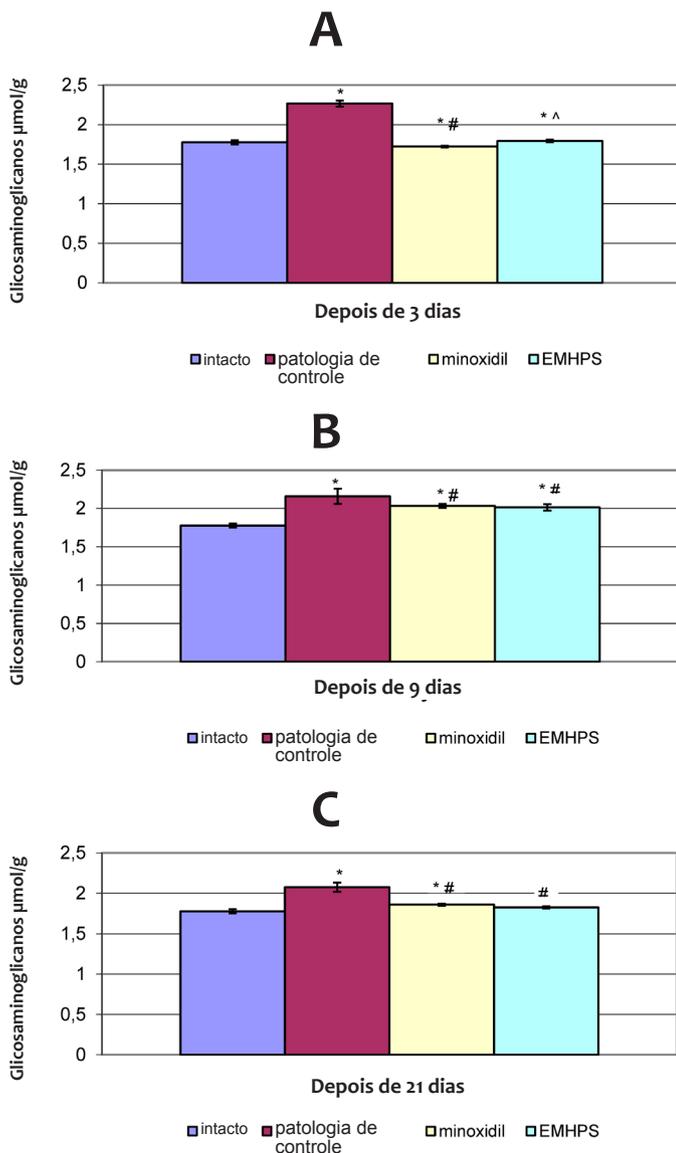
aumentou ainda mais a atividade da catalase (em 1,2 vez) 3 dias após o início das observações ( $p < 0,001$ ), normalizou-a após 9 dias ( $p < 0,005$ ) e não se alterou após 21 dias em comparação com a patologia controle. O EMHPS em gel reduziu a atividade da catalase após 3 dias ( $p < 0,05$ ), aumentou-a em 1,3 vez ( $p < 0,001$ ) após 9 dias e não se alterou após 21 dias. Esse efeito foi estatisticamente diferente do efeito do minoxidil apenas no período inicial de observação ( $p < 0,001$ ).

Os resultados da determinação dos biomarcadores da condição do tecido conjuntivo na pele da área de teste são mostrados na Figura 7 e na Figura 8. O conteúdo de hidroxiprolina livre na pele aumentou durante todo o período de observação no grupo patologia controle. Após 3 dias, o crescimento desse



**FIGURA 7:** Conteúdo de hidroxiprolina na pele

indicador foi de 1,9 vez ( $p < 0,001$ ), 2 vezes ( $p < 0,001$ ) após 9 dias e 1,5 vez ( $p < 0,001$ ) após 21 dias, em comparação com o controle intacto (Figura 7). O tratamento diário da pele depilada com minoxidil reduziu significativamente esses indicadores. Após 3 dias, o medicamento de referência diminuiu a concentração de hidroxiprolina em 1,5 vez ( $p < 0,001$ ), 1,4 vez ( $p < 0,001$ ) após 9 dias e 1,2 vez ( $p < 0,001$ ) após 21 dias, em comparação com a patologia controle. O EMHPS em gel também reduziu o nível de hidroxiprolina durante todos os períodos, que foi menor do que a patologia controle em 1,5 vez ( $p < 0,001$ ), 1,3 vez ( $p < 0,001$ ) e 1,1 vez ( $p < 0,001$ ), respectivamente. No período inicial de observação, os efeitos do minoxidil e do antioxidante não diferiram, mas com o tratamento subsequente, o EMHPS em gel teve



**FIGURE 8:** Concentração de glicosaminoglicanos na pele

um efeito mais fraco sobre a concentração de hidroxiprolina do que a preparação de referência ( $p < 0,001$ ).

Decorridos 3 dias da depilação sem farmacoterapia, a concentração de GAG na pele da área de teste aumentou 1,3 vez ( $p < 0,001$ ) em comparação com a concentração em ratos intactos (Figura 8A). Ela permaneceu elevada 1,2 vez após 9 e 21 dias ( $p < 0,001$ ) (Figura 8B, Figura C). O minoxidil aproximou significativamente esse indicador da norma após 3 dias ( $p < 0,001$ ) e provavelmente o reduziu em outros pontos de tempo ( $p < 0,001$ ) em comparação com a patologia controle (Figura 8). O novo gel teve um efeito semelhante no teor de GAG na pele da área de teste. Após 3 dias sob sua influência, esse indicador diminuiu para o nível do controle intacto; após 9 e 21 dias, a diminuição

no nível de GAG se manteve inalterada em relação ao uso do minoxidil.

Portanto, o EMHPS em gel estudado foi capaz de inibir o acúmulo de MDA, diminuiu as alterações na atividade da SOD e da catalase, bem como reduziu a concentração de hidroxiprolina livre e a fração total de GAG, o que foi semelhante ao efeito da preparação de referência, mas ligeiramente menos ativo em alguns momentos.

## DISCUSSÃO

Na avaliação visual da regeneração capilar após a depilação química, observamos uma aceleração desse processo tanto quando os animais foram tratados com um novo gel antioxidante quanto quando se utilizou um medicamento padrão para a restauração capilar, mas essa melhora teve o caráter de uma tendência que pode ser explicada pelas características individuais da restauração capilar em diferentes animais, o que aumenta a variabilidade dos resultados.<sup>14</sup> Ao examinar a área de teste, a heterogeneidade da camada capilar também chamou a atenção. No grupo referência, ele era mais homogêneo, enquanto no tratamento com o EMHPS em gel, especialmente após 9 dias, foram observados pelos longos individuais. Obviamente, esse agente tem um efeito menor na sincronização dos ciclos de desenvolvimento dos folículos em comparação com o minoxidil, que tem esse efeito.<sup>25</sup>

Após a depilação química sem tratamento, ocorreram alterações histopatológicas na forma de reatividade das células basais e um aumento no número de leucócitos intraepiteliais na pele da área de teste, que persistiram até o final do experimento. Os resultados obtidos foram consistentes com os relatos de outros autores de que o uso de cremes depilatórios convencionais causou alterações histopatológicas em camundongos de laboratório já após a curta exposição.<sup>26</sup> Aparentemente, os fenômenos de inflamação reativa podem ocorrer devido à reação alcalina do agente depilatório na pele de roedores, que difere da pele humana por sua menor espessura.<sup>14,18</sup>

O EMHPS em gel aumentou os fenômenos reativos na pele da área de teste em comparação com a patologia controle. Aparentemente, os resultados obtidos contradizem a capacidade do EMHPS de inibir os estágios de radicais livres da síntese de prostaglandina catalisada pela ciclooxigenase e lipoxigenase.<sup>8</sup> Entretanto, no caso da restauração capilar, os mecanismos que ligam a inflamação ao reparo e à regeneração de danos por meio de citocinas inflamatórias e fatores Wnt podem ser de maior importância.<sup>27,28</sup> Essa suposição parece provável quando se comparam os processos histopatológicos na pele sob a ação do EMHPS em gel com aqueles após o tratamento com um remédio padrão para restauração capilar, que também aumentou os fenômenos reativos na pele em comparação com a patologia controle. A diferença entre o novo gel e o medicamento de referência dizia respeito apenas à maior uniformidade do tamanho e da localização dos folículos capilares, o que pode ser considerado uma vantagem do minoxidil.

Além das alterações histopatológicas, um aumento no conteúdo de MDA, uma diminuição na atividade da SOD e um aumento na atividade da catalase foram registrados em ratos com a patologia controle. Isso pode indicar o desenvolvimento de estresse oxidativo associado a uma modificação do perfil de citocinas causada pela depilação<sup>29</sup> e, nos primeiros dias após a depilação, com uma síndrome de adaptação geral. Deve-se presumir que a depilação química de uma grande área corporal em animais é uma intervenção muito mais séria do que a depilação com um creme depilatório em uma área limitada do corpo humano devido às características interespecíficas nas funções do pelo e na estrutura da pele.<sup>14,18</sup>

O aumento do nível de MDA e a diminuição da atividade da SOD no grupo de animais depilados sem tratamento farmacológico persistiram até o final do experimento. Essa reação da SOD no estágio inicial do período de recuperação pode ser resultado da inibição da enzima por um excesso do produto da reação, mas no período final pode refletir uma diminuição da geração do radical ânion superóxido. A catalase funciona em conjunto com a SOD e as flutuações em sua atividade estão aparentemente associadas a mudanças na produção de peróxido de hidrogênio na reação da superóxido dismutase. Tanto o EMHPS em gel quanto o medicamento de referência reduziram a concentração de MDA na pele da área de teste, aumentaram a atividade da SOD e modificaram a atividade da catalase, ou seja, demonstraram um efeito antioxidante. Isso era esperado para o EMHPS, que é um antioxidante conhecido.<sup>8</sup> Com base nas informações sobre o papel do estresse oxidativo no comprometimento do crescimento capilar,<sup>30</sup> a inibição revelada da peroxidação lipídica sob a influência do gel estudado deve ser considerada um ponto positivo em sua farmacodinâmica na regeneração capilar.

Um componente antioxidante do efeito do medicamento de referência dizia respeito tanto às enzimas antioxidantes induzíveis (SOD e catalase) quanto ao acúmulo de MDA. Essa propriedade do minoxidil praticamente não é abordada na literatura, mas pode-se supor que a ação sobre esses biomarcadores de estresse oxidativo esteja relacionada à capacidade do minoxidil de se ligar ao ferro na célula.<sup>31</sup> Obviamente, o efeito antioxidante do minoxidil faz parte de sua farmacodinâmica complexa, pois o medicamento estimula a restauração dos cabelos perdidos de várias maneiras: como vasodilatador, agente anti-inflamatório,

indutor da via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina e antiandrógeno, afetando a duração das fases anágena e telógena.<sup>32</sup>

Examinando o conteúdo de hidroxiprolina livre na pele na ausência de farmacoterapia, observamos o aumento de sua concentração em todos os períodos de observação. No trabalho apresentado, foi usada uma modificação do ensaio para determinar a hidroxiprolina sem a etapa de hidrólise, o que permite interpretar o aumento do conteúdo desse aminoácido específico como resultado da destruição do colágeno no contexto do estresse oxidativo.<sup>33</sup> O EMHPS em gel reduziu o conteúdo de hidroxiprolina na pele da área tratada, o que teve um caráter normalizador e foi semelhante ao efeito do minoxidil, mas após 9 e 21 dias foi inferior a este último. Para ambos os agentes, isso pode indicar a capacidade de regular a relação entre a matriz extracelular e a regeneração do folículo piloso, por exemplo, reduzindo a intensidade do estresse oxidativo e as vias de sinalização relacionadas às espécies reativas de oxigênio (ROS).

A matriz extracelular é uma rede complexa de colágeno, proteoglicanos e GAG.<sup>34</sup> Portanto, além da hidroxiprolina, analisamos o conteúdo da fração total de GAG na pele. Esse indicador aumentou após a depilação sem correção farmacológica e diminuiu sob a influência da terapia. Pode-se supor que o aumento da concentração de GAG na pele esteja relacionado à decomposição de proteoglicanos sob a ação da intensa geração de ROS após a depilação química. A redução desse indicador, pelo menos em parte, pode ser consequência do efeito antioxidante dos agentes farmacológicos aplicados. Essas alterações podem estar associadas à atividade funcional dos folículos pilosos.<sup>35</sup>

Portanto, os primeiros resultados do uso do EMHPS em gel são bastante animadores: ele estimula o crescimento do cabelo, tem atividade antioxidante e um efeito positivo sobre os elementos da matriz extracelular da derme em um modelo animal. São necessários mais estudos para avaliar a eficácia desse gel em modelos experimentais mais específicos de diferentes tipos de alopecia.

## CONCLUSÃO

O gel contendo 5% de EMHPS, um antioxidante sintético, promoveu o crescimento capilar, demonstrou uma ação antioxidante e reduziu o dano dos componentes da matriz extracelular da derme causado pela depilação química em um modelo animal. ●

## REFERÊNCIAS:

- Davis DS, Callender VD. Review of quality-of-life studies in women with alopecia. *Int J Women Dermatol*. 2018;4(1):18-22.
- Coleman E. Types and treatment of hair loss in men and women. *Plast Surg Nurs*. 2020;40(1):6-19.
- Wall D, Meah N, Fagan N, York K, Sinclair R. Advances in hair growth. *Fac Rev*. 2022;11:1.
- Vastarella M, Cantelli M, Patri A, Annunziata MC, Nappa P, Fabbrocini G. Efficacy and safety of oral minoxidil in female androgenetic alopecia. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14234.
- York K, Meah N, Bhojru B, Sinclair R. A review of the treatment of male pattern hair loss. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(5):603-612.
- Nestor MS, Ablon G, Gade A, Han H, Fischer DL. Treatment options for androgenetic alopecia: efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(12):3759-3781.
- Sand JP. Follicular unit transplantation. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2020;28(2):161-167.
- Gupta DS, Parab SB, Kaur G. Promising effects of emoxypine and its succinate derivative in the management of various diseases – with insights on recent patent applications. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2022;3:100121.
- Burchinskyi SH. Comprehensive correction of anxiety and cognitive disorders in angioneurology: goals, objectives, tools. *Int Neurol J*. 2022;8(94):.

10. Baliuk OY, Vazhnichaya EM. In silico prediction of possible dermatological effects of a synthetic antioxidant. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy.* 2024;24(2):108-12.
11. Nakai K, Tsuruta D. What are reactive oxygen species, free radicals, and oxidative stress in skin diseases? *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10799.
12. Trüeb RM. Oxidative stress and its impact on skin, scalp and hair. *Int J Cosmet Sci.* 2021;43 Suppl 1:S9-S13.
13. Fiorillo L, Romano GL. Gels in medicine and surgery: current trends and future perspectives. *Gels.*2020;6(4):48.
14. Orăsan MS, Coneac A. Evaluation of animal models suitable for hair research and regeneration. In: *Experimental animal models of human diseases - an effective therapeutic strategy.* InTech; 2018.
15. Orasan MS, Bolfa P, Coneac A, Muresan A, Miha C. Topical products for human hair regeneration: a comparative study on an animal model. *Ann Dermatol.* 2016;28(1):65-73.
16. Rowley NL, Ramos-Rivera E, Raiciulescu S, Lee SH, Christy AC. Comparison of two hair removal methods in Sprague-Dawley rats (*Rattus norvegicus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2021;60(2):213-220.
17. Parasuraman S, Raveendran R, Kesavan R. Blood sample collection in small laboratory animals. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010;1(2):87-93.
18. Orasan MS, Roman I, Coneac A, Muresan A, Orasan RI. Hair loss and regeneration performed on animal models. *Clujul Med.* 2016;89(3):327-34.
19. Bancroft JD, Cook HC. *Manual of histological techniques and their diagnostic applications.* Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 1994. 457p.
20. Gérard-Monnier D, Erdelmeier I, Régnard K, Moze-Henry N, Yadan JC, Chaudière J. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol.* 1998;11(10):1176-83.
21. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1972;247(10):3170-5.
22. Koroliuk MA, Ivanova LI, Maïorova IG, Tokarev VE. A method of determining catalase activity. *Lab Delo.* 1988;(1):16-9.
23. Tetianets SS. Method of determining free oxyproline in blood serum. *Lab Delo.* 1985;(1):61-2.
24. Sharaev PN, Pishkov VN, Solov'eva NI, Shirokova TI, Solov'eva TV. Method of determining glycosaminoglycans in biological fluids. *Lab Delo.* 1987;(5):330-2.
25. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2012;6(2):130-6.
26. Reichert MN, Koewler NJ, Hargis AM, Felgenhauer JL, Impelluso LC. Effects of depilatory cream formulation and contact time on mouse skin. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2023;62(2):153-62.
27. Karin M, Clevers H. Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration. *Nature.* 2016;529(7586):307-15.
28. Cooke JP. Inflammation and its role in regeneration and repair. *Circ Res.* 2019;124(8):1166-8.
29. Tsai PF, Chou FP, Yu TS, Lee HJ, Chiu CT. Depilatory creams increase the number of hair follicles, and dermal fibroblasts expressing interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and tumor necrosis factor- $\beta$  in mouse skin. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2021;25(6):497-506.
30. Haslam IS, Jadkauskaite L, Szabó IL, Staeger S, Hesebeck-Brinckmann J, Jenkins G, et al. Oxidative damage control in a human (mini-) organ: Nrf2 activation protects against oxidative stress-induced hair growth inhibition. *J Invest Dermatol.* 2017;137(2):295-304.
31. Chung LY, Andrews AM, Schmidt RJ, Turner TD. Effects of minoxidil on cell proliferation and intracellular glutathione status of murine (L929) fibroblasts. In: *Harding KG, Leaper DL, Turner TD (eds.). Proceedings of the 1st European Conference on Advances in Wound Management, Cardiff, 4-6 September 1991.* Macmillan Magazines, 1992. P. 122-128.
32. Gupta AK, Talukder M, Venkatarama M, Bamimore MA. Minoxidil: a comprehensive review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):1896-906
33. Kruk J, Duchnik E. Oxidative stress and skin diseases: possible role of physical activity. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):561-8.
34. Nikitovic D, Corsini E, Kouretas D, Tsatsakis A, Tzanakakis G. ROS-major mediators of extracellular matrix remodeling during tumor progression. *Food Chem Toxicol.* 2013;61:178-86.
35. Malgouries S, Thibaut S, Bernard BA. Proteoglycan expression patterns in human hair follicle. *Br J Dermatol.* 2008;158(2):234-42.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Olena Baliuk**  ORCID 0000-0003-3260-6317

Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

**Oleh Akimov**  ORCID 0000-0002-4958-3695

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

**Elena Vazhnichaya**  ORCID 0000-0003-2515-7963 Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

**Vitalii Kostenko**  ORCID 0000-0002-3965-1826

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

**Ivan Starchenko**  ORCID 0000-0002-6666-1448

Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.