

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – UNISO

*TRABALHO COMPLETO CONTENDO ARTIGOS CIENTÍFICOS. AGUARDANDO A PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS

RESUMO

Introdução: A alopecia androgenética (AAG) é uma condição que interfere na qualidade de vida, na autoestima e na vida social do indivíduo acometido. A busca pelo melhor tratamento para erradicar ou minimizar a queda de cabelo depende da segurança do seu uso. Para aferir segurança a um composto ou a uma mistura deve-se conhecer a sua toxicidade, incluindo a genotoxicidade, e o ensaio *Salmonella*/microssoma é recomendado para esta finalidade. **Objetivos:** O objetivo desse estudo foi verificar a segurança da combinação finasterida com um *blend* contendo fatores de crescimento, através do parâmetro *Salmonella*/microssoma (teste de Ames). **Metodologia:** As concentrações de Finasterida (50 mg/mL), *blend* de fatores de crescimento (1,2 mg/0,1 mL) e a associação Finasterida + *blend* (50 mg/mL, cada) foram preliminarmente ensaiadas em limite máximo preconizado pelas agências regulatórias (5 mg/placa) com a linhagem *S. typhimurium* TA100 para o teste de toxicidade. Posteriormente realizou-se o ensaio em linhagens de TA97a, TA98, TA100 e TA102, na ausência (-S9) e na presença (+S9) de ativação metabólica exógena. Os resultados foram analisados estatisticamente com controles (positivo de cada linhagem, negativo e espontâneo) e os índices de mutagenicidade (IM \square 2,0) calculados. Todos os ensaios foram realizados em triplicata. **Resultados:** Os valores máximos de 5 mg/placa de Finasterida, do *blend* e da associação não apresentaram toxicidade à linhagem TA100. No Teste de Ames, sem ativação metabólica, a finasterida, o *blend* e a associação não se mostraram mutagênicos nas linhagens testadas. Na presença de ativação metabólica, o *blend* apresentou mutagenicidade dependente da concentração, sendo segura de 0,12 a 0,000012 mg/placa após sofrer diluições em série. Entretanto, quando em mistura com concentração fixa de finasterida (5 mg/placa), o resultado foi positivo para a linhagem TA98 e TA100, indicando a participação de metabólitos da finasterida na mutagenicidade. **Conclusão:** O *blend* comercial estudado não mostrou ser um mutágeno direto, por não apresentar mutagenicidade na ausência de ativação metabólica. Entretanto, na presença de ativação metabólica, concentrações \square 1,2 mg/placa do *blend* resultaram em falso-positivo de mutagenicidade por conter em sua composição, histidina no complexo de cobre, que foi completamente atenuado em concentrações de 0,12 a 0,000012 mg/placa, consideradas seguras. Mesmo em concentrações seguras do *blend*, a associação com a finasterida induziu mutação reversa nas cepas TA98 e TA100 (+S9), cujas evidências da literatura, pode ter sido causada pelo metabólito finasterida- ω -ácido-óico.

Palavras-chave: Alopecia. Mutagenicidade. Teste de Ames. Finasterida. Fatores de Crescimento. *Salmonella*/microssoma.

ABSTRACT

Introduction: Androgenetic alopecia (AGA) is a condition that interferes with the quality of life, self-esteem and social life of the affected individual. The search for the best treatment to eradicate or minimize hair loss depends on the safety of its use. To measure safety to a compound or mixture, its toxicity, including genotoxicity, should be known and the Salmonella/microsome assay is recommended for this purpose. **Objectives:** The aim of this study was to verify the safety of the combination finasteride with a blend containing growth factors, through the Salmonella/microsome parameter (Ames test). **Methodology:** Finasteride (50 mg/mL) concentrations, blend of growth factors (1.2 mg/0.1 mL) and finasteride + blend (50 mg/mL each) were preliminary tested at the maximum limit recommended by the regulatory agencies (5 mg/plate) with the *S. typhimurium* TA100 strain for the toxicity test. Subsequently, the assay was performed in ta97a, TA98, TA100 and TA102 lines, in the absence (-S9) and in the presence (+S9) of exogenous metabolic activation. The results were statistically analyzed with controls (positive of each lineage, negative and spontaneous) and the mutagenicity indexes ($IM \geq 2.0$) calculated. All trials were performed in triplicate. **Results:** The maximum values of 5 mg/finasteride plate, blend and association showed no toxicity to the TA100 strain. In the Ames Test, without metabolic activation, finasteride, blend and association were not mutagenic in the tested strains. In the presence of metabolic activation, the blend presented concentration-dependent mutagenicity, being safe from 0.12 to 0.000012 mg/plaque after undergoing serial dilutions. However, when mixed with fixed finasteride concentration (5 mg/plate), the result was positive for the TA98 and TA100 strain, indicating the participation of finasteride metabolites in mutagenicity. **Conclusion:** The commercial blend studied did not show to be a direct mutagen, because it did not present mutagenicity in the absence of metabolic activation. However, in the presence of metabolic activation, concentrations of ≥ 1.2 mg/plate of blend resulted in false-positive mutagenicity because it contained in its composition, histidine in the copper complex, which was completely attenuated at concentrations of 0.12 to 0.000012 mg/plate, considered safe. Even at safe blend concentrations, the association with finasteride induced reverse mutation in the TA98 and TA100 strains (+S9), whose evidence in the literature may have been caused by the finasteride- ω -acid-oic metabolite.

Keywords: Alopecia. Mutagenicity. Ames test. Finasteride. Growth Factors. Salmonella/microsome.