

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Plantas e Produtos Vegetais no tratamento
da Alopécia**

Alopécia Androgenética

Ana Rita Marques Ferreira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Plantas e Produtos Vegetais no tratamento
da Alopécia**

Alopécia Androgenética

Ana Rita Marques Ferreira

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Doutora Rita Santos Serrano, Professora Auxiliar

2019

Resumo

A alopecia androgenética, forma de alopecia mais comum no género feminino e masculino, consiste numa perda progressiva de cabelo e é classificada como um tipo de alopecia não cicatricial. Refere-se que é na etnia Caucasiana que a alopecia androgenética predomina, e a sua frequência aumenta com a idade. É caracterizada por alterações no ciclo do cabelo e ocorrer miniaturização do folículo, havendo conversão de cabelo terminal a *velo*, estando envolvidos factores genéticos, assim como a presença de androgénios, nomeadamente a testosterona e a DHT. Nas mulheres, o envolvimento dos androgénios não está totalmente esclarecido. A alopecia androgenética acarreta consequências psicossociais nos indivíduos afectados, podendo culminar em situações de ansiedade e depressão, dado o facto do cabelo, para além de incluir funções de protecção, é também visto como sucesso e beleza, e a sua perda muda a aparência da pessoa. Como terapêutica farmacológica, embora as medidas possam divergir em ambos os géneros, destacam-se o Minoxidil e a Finasterida, tendo associados alguns efeitos adversos. As plantas e produtos vegetais trazem, no geral, benefícios na saúde, estando associadas a menores efeitos adversos e custos. Algumas destacam-se na alopecia androgenética, devido aos seus fitoquímicos, podendo ser capazes de inibir a enzima 5 α -R, DHT, aumentar a circulação sanguínea no couro cabeludo e ajudar como suplemento nutricional.

Nesta monografia é abordado o folículo piloso em termos de morfogénese, estrutura e tipos, assim como o ciclo do cabelo. Descreve-se também a alopecia androgenética, nomeadamente a sua etiologia, apresentação clínica e classificação no homem e na mulher, epidemiologia, fisiopatologia, papel dos androgénios, factores genéticos e principais tratamentos farmacológicos. Por fim, descrevem-se plantas e produtos vegetais como *Serenoa repens* (Bartram) Small, *Camellia sinensis* L., *Panax ginseng* C.A.Meyer, *Rosmarinus officinalis* L., *Glycyrrhiza glabra* L., e a sua importância na alopecia androgenética, e posteriormente é também feita uma abordagem geral de outras com potencial no crescimento do cabelo.

Palavras-chave: Alopecia Androgenética; Folículo Piloso; Fitoquímicos; Plantas Medicinais

Abstract

Androgenetic alopecia, the most common form of alopecia implicated in the female and male gender, is a progressive hair loss and is classified as a type of non-cicatricial alopecia. It is referred that it is in Caucasian ethnicity that androgenetic alopecia predominates, and its frequency increases with age. It is characterized by changes in the hair cycle and follicular miniaturization, with conversion of terminal to *velo* hair, and genetic factors, as well as the presence of androgens are involved, namely testosterone and DHT. In women the involvement of androgens is not yet completely clarified. Androgenetic alopecia has psychosocial consequences in affected individuals and may even culminate in anxiety and depression, as the hair, in addition to including functions such as protection, is also seen as success and beauty, and your loss changes appearance person's. As pharmacological therapy, although measures may differ in both genders, Minoxidil and Finasteride stand out, but have associated some adverse effects. Plants and plant products in general bring health benefits and are associated with lower adverse effects and costs. Some stand out in androgenetic alopecia, because due to their phytochemicals they may be able to inhibit 5 α -R enzyme, DHT, increase blood circulation in the scalp and help as a nutritional supplement.

In this monograph makes an approach to the hair follicle, in terms of morphogenesis, structure and types, as well as the hair cycle. Androgenetic alopecia is also described, namely its etiology, clinical presentation and classification in men and women, epidemiology, pathophysiology, role of androgens, genetic factors and main pharmacological treatments. Finally, plants and plant products are described as *Serenoa repens* (Bartram) Small, *Camellia sinensis* L., *Panax ginseng* C.A.Meyer, *Rosmarinus officinalis* L., *Glycyrrhiza glabra* L., and their importance in androgenetic alopecia and later an approach of others also with potential in hair growth.

Keywords: Androgenetic alopecia; Hair follicle; Phytochemicals; Herbal Medicine

Agradecimentos

Aos meus pais, por todo o amor e constante apoio que me têm dado ao longo da vida.

Ao meu namorado, pelo amor, confiança e dedicação.

Aos meus amigos, por toda a amizade.

À minha orientadora, pela disponibilidade, acompanhamento e correcções feitas no decorrer do desenvolvimento da presente monografia.

A todos vós,

Um infinito Obrigado!

Abreviaturas

AAG- Alopecia Androgenética

UV- Ultravioleta

T- Testosterona

DHT- Di-hidrotestosterona

RA- Receptor de Androgénio

5 α -R - 5 α -Redutase

5 α -R1 - 5 α -Redutase tipo 1

5 α -R2 - 5 α -Redutase tipo 2

ADN - Ácido desoxirribonucleico

VEGF - Factor de crescimento endotelial vascular

HBP - Hiperplasia benigna da próstata

SNC - Sistema nervoso central

Índice:

1	Introdução	9
2	Objectivos	11
3	Metodologia	12
4	Folículo Piloso	13
4.1	Desenvolvimento e estrutura.....	13
4.2	Tipos de Folículos Pilosos	14
4.3	Ciclo de crescimento do cabelo	14
5	Alopécia Androgenética.....	16
5.1	Definição.....	16
5.2	Apresentação clínica e classificação	16
5.2.1	Apresentação clínica e classificação da AAG no homem	17
5.2.2	Apresentação clínica e classificação da AAG na mulher	17
5.2.3	Classificação universal.....	18
5.3	Epidemiologia	18
5.4	Fisiopatologia.....	19
5.4.1	Estimulação hormonal no homem	20
5.4.2	Estimulação hormonal na mulher	21
5.4.3	Factores genéticos	22
5.5	Principais tratamentos farmacológicos	23
6	Plantas e produtos vegetais com potencial na AAG	25
6.1	<i>Serenoa repens</i> (Bartram) Small.....	25
6.2	<i>Camellia sinensis</i> L.	28
6.3	<i>Panax ginseng</i> C.A.Meyer	29
6.4	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	31
6.5	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	33
6.6	Outras plantas e produtos vegetais.....	34
6.7	Suplementação nutricional.....	36
7	Conclusões	38
	Referências Bibliográficas	39

Índice de Tabelas:

Tabela 6.1 Outras potenciais plantas e produtos vegetais e o seu mecanismo de acção35

Tabela 6.2 Potenciais plantas/ produtos vegetais fornecedoras de suplementação nutricional36

1 Introdução

O cabelo apresenta-se como uma característica típica nos mamíferos e proporciona várias funcionalidades tais como termorregulação, funções tácteis, sensoriais e também de protecção (1).

Em termos de tamanho é referido que um cabelo humano de adulto no couro cabeludo, por norma pode ir até 90 centímetros de comprimento, assim como apresentar entre 20 a 80 micrómetros de largura (2). A velocidade média do seu crescimento, apesar de poder oscilar de pessoa para pessoa é de 5 a 10 milímetros em cada mês e é entre os 15 e 30 anos de idade que está subjacente o seu crescimento máximo. No geral, é considerada normal uma queda quantitativa em média entre 70 a 100 cabelos por dia, contudo se esta for ininterrupta, sucessiva e superior a este número há que considerar que poderá estar subjacente algum problema resultando em possíveis consequências como é o caso do comprometimento da aparência da pessoa envolvida (3).

A alopecia consiste na perda total ou parcial de cabelo no couro cabeludo podendo também ocorrer no corpo. Distinguem-se diferentes tipos de alopecia, contudo é um problema ainda com uma etiologia não compreendida em pleno (4).

A palavra alopecia em termos de etiologia deriva de uma palavra grega e denomina raposa, remetendo à perda de pelo destes animais (5).

Em termos de classificação pode ser dividida em alopecia cicatricial (primária ou secundária) condição na qual, existe perda permanente do cabelo, pois há destruição do folículo devido a processo de inflamação ou, pelo contrário, em alopecia não cicatricial sem perda permanente do mesmo. Dentro da categoria da alopecia não cicatricial destacam-se a alopecia universal (ocorre no corpo inteiro), areata (perda desigual no couro cabeludo), eflúvio telogénico (perda repentina em poucos meses com padrão difuso, situação esta que pode estar relacionada com tratamentos de quimioterapia, entre outras) e a alopecia androgenética (6). Esta última é foco e tema da presente monografia.

O cabelo tem impacto psicossocial (1). Não é só na actualidade que demonstra uma grande importância, sendo que desde os tempos históricos é considerado como um ícone de esplendor estando associado a atracção e também a beleza (3).

Associada à alopecia parecem não estar implícitos muitos efeitos prejudiciais numa perspectiva física, contudo destacam-se efeitos a nível psicológico nos indivíduos envolvidos por este problema, na medida em que a alopecia pode conduzir a uma diminuição da qualidade de vida, manifestando consequências negativas a nível emocional, pessoal, social e até profissional. A auto-estima é afectada podendo desencadear ansiedade, fobia social e depressão. Em mulheres, o elo de ligação cabelo-identidade implica consequências um pouco mais relevantes do que nos homens (4).

O cabelo é uma haste pilosa situada na cabeça e na origem do seu crescimento estão envolvidas estruturas denominadas folículos pilosebáceos (7). Os seres humanos têm em número aproximado cerca de 5 000 000 folículos pilosebáceos onde só na cabeça encontram-se distribuídos cerca de 1 000 000, e deste número considerável, mais de 100 000 aparentam localizar-se no couro cabeludo (7,8). Os folículos podem-se encontrar em quase toda a restante pele do corpo excepto, por exemplo, nas palmas das mãos, planta dos pés e lábios (3).

Tem-se assistido a uma constante expansão no que diz respeito a promotores de crescimento capilar associados à alopecia. Em termos de tratamento, à utilização de medicamentos sintéticos podem estar implícitos vários efeitos adversos, de modo a que em alternativa, os produtos de origem natural podem ter um papel benéfico (6).

2 Objectivos

Com a elaboração da presente monografia pretende-se através da recolha de informação relevante, focar e descrever quais os principais aspectos envolvidos na alopecia androgenética, assim como conhecer plantas e produtos vegetais com potencial e que possam ajudar no tratamento e prevenção deste problema.

São objectivos compreender a etiologia da alopecia androgenética descrevendo as suas principais formas de apresentação clínica e classificação, epidemiologia, principais tratamentos farmacológicos utilizados, os seus principais factores causais, assim como os mecanismos envolvidos na sua origem, sendo para tal pertinente uma breve abordagem inicial às estruturas envolvidas no crescimento do cabelo, assim como as fases do seu ciclo.

É também objectivo identificar, analisar, compreender e retractar os benefícios da farmacognosia no que respeita à prevenção e/ou tratamento da alopecia androgenética, especificando as vantagens de algumas plantas e produtos vegetais e o seu mecanismo de acção em relação aos medicamentos mais utilizados.

3 Metodologia

Para o desenvolvimento do presente tema foi feita uma pesquisa bibliográfica na qual a recolha de informação de artigos científicos incidiu pelo acesso a duas bases de dados *online* - PubMed e Google Scholar, assim como foi recolhida informação de alguns livros científicos. Nas bases de dados, a pesquisa reflectiu-se principalmente em artigos de revisão (filtro: *review*), havendo também consulta de informação de artigos científicos neles mencionados, assim como outros, de forma a consolidar informação.

O período de pesquisa decorreu entre Agosto e Outubro de 2019, sendo que para a aquisição da informação necessária, na busca foram utilizadas principalmente como palavras-chave: *Androgenetic Alopecia, Hair Follicle, Hair Loss, Male Androgenetic Alopecia, Female-pattern hair loss, Minoxidil, Finasteride, Herbal Medicine, Serenoa repens, Panax ginseng, Camellia sinensis, Cucurbita pepo, Rosmarinus officinalis, Glycyrrhiza glabra, Vitis vinifera, Pygeum africanum.*

As referências bibliográficas consultadas para o desenvolvimento do presente tema abrangem desde a data de 1988 a 2019.

4 Folículo Piloso

4.1 Desenvolvimento e estrutura

O folículo piloso forma-se a nível da pele no decorrer do desenvolvimento fetal entre a 8ª e 12ª semana de gestação, sendo que este seu desenvolvimento e diferenciação dão-se por distintas etapas através de interações entre o epitélio e o mesenquima (9,10).

De notar que após o nascimento não são formados folículos pilosos, apesar de que oscilações, por exemplo, em termos de dimensão possam ocorrer nos mesmos. Na fase uterina, aquando ocorrem os processos que levam ao seu desenvolvimento/morfogénese é logo aí estipulada a localização/distribuição dos folículos pilosos pelo corpo, com distintas formas de expressão a nível de fenótipo. Atendendo à sua localização pelo corpo são passíveis de sofrer alterações a nível de forma e tamanho, contudo a estrutura mantem-se (10).

Estruturalmente fazem parte da constituição do folículo piloso: o **infundíbulo** (canal da emergência do cabelo no orifício superficial da pele), **glândula sebácea**, **músculo erector do pêlo** (composto por fibras musculares lisas). Ao conjunto destes dois últimos componentes estruturais denomina-se de unidade pilossebácea (7,9). Literatura menciona a divisão do folículo piloso numa parte estrutural permanente e numa região cíclica transitória, englobando esta última, o **bulbo piloso** (9). O mesmo inclui a **matriz** e esta, por sua vez circunda uma outra estrutura denominada **papila dérmica** (7,10). A **papila dérmica**, agregado de fibroblastos com inervação e vascularização a nível capilar, desempenha funções em termos de regulação e indução de crescimento do cabelo. É a estrutura responsável pelo controlo do número de células da matriz, regulação do ciclo, assim como a dimensão do bulbo, o diâmetro e tamanho do cabelo (1,7,9,10,11).

A **matriz** tem células proliferativas denominadas queratinócitos, tendo estes actividade mitótica, levando a multiplicação e diferenciação celular e como consequência dá-se a formação da haste do cabelo (7). De destacar o facto de que no bulbo estão presentes melanócitos responsáveis por darem origem à produção de pigmento do cabelo (7,10,11). Num folículo maduro diferentes camadas concêntricas de células epiteliais- bainhas de raiz situam-se em torno do cabelo (11).

Anatomicamente, partindo da parte externa para a central, podem-se enumerar: bainha conjuntiva da derme periférica, bainha externa, camada de Henle, camada de Huxley, cutícula da bainha interna, cutícula do cabelo, córtex e medula (7).

4.2 Tipos de Folículos Pilosos

Atendendo à sua tipologia, os folículos pilosos podem ser divididos em **folículos terminais**, **lanuginosos** e **sebáceos**, sendo que cada um deles conduz a características específicas no tipo de cabelo/pelo que produzem (7,8). Os **folículos terminais** estão muito introduzidos na pele, e além disso a glândula sebácea associada é rudimentar. Os pelos/cabelos que produzem são grossos e extensos pelo que o infundíbulo é todo ocupado por eles em todo o comprimento (8). São exemplos típicos os folículos das pestanas, sobrancelhas, barba, couro cabeludo (8,9). Já na origem dos pelos/cabelos *velo* ou *lanugo* participam os **folículos lanuginosos**. Estes folículos caracterizam-se por serem de pequenas dimensões e a glândula sebácea abundante. Os pelos/cabelos por eles produzidos são vestigiais, curtos, pouco espessos e não pigmentados e encontram-se por todo o corpo, excepto onde estão os terminais, não se encontrando também na palma das mãos, planta dos pés, zona de transição para a mucosa labial, falanges ungueais e glande (3,8,9). Os **folículos sebáceos** dão origem a pelos muito finos considerados insignificantes, estando presentes na face e parte de cima do tronco (8).

Devido à sua plasticidade, nos folículos pilosos podem ocorrer transformações, nomeadamente um cabelo *velo* pode tornar-se em terminal (a puberdade é uma das fases que causa esta passagem), ou pelo contrário, de terminal a *velo* (9).

4.3 Ciclo de crescimento do cabelo

Denota-se no crescimento do cabelo a ocorrência de três fases cíclicas distintas presentes nos folículos pilosos, sendo elas a fase anagénica ou fase de crescimento, seguindo-se a fase catagénica ou fase de regressão e a próxima fase é a telogénica também conhecida como fase de repouso. Destaca-se o facto de que a durabilidade de cada uma delas varia consoante o tipo e localização do folículo piloso e cujo controlo é efectuado por acção de enzimas, citoquinas, hormonas, neurotransmissores e os seus

receptores (9). Os androgénios são as hormonas com efeitos mais notáveis na modulação do crescimento do cabelo (10). De seguida, apresentam-se as características mais detalhadas de cada uma das fases num couro cabeludo saudável.

● **Fase anagénica ou de crescimento:** Fase com uma duração média entre 2 a 6 anos e na qual se estabelece o tamanho do cabelo (9). Este tem uma relação proporcional à duração desta fase (10). É caracterizada pelo crescimento do cabelo devido à permanente actividade dos queratinócitos (8). Cerca de 90% dos folículos pilosos encontram-se nesta fase (3).

● **Fase catagénica ou de regressão:** Fase em que ocorre o *terminu* mitótico e queratogénico do folículo, assim como que a matriz sofre regressão. Há paragem da multiplicação das células a nível de produção de proteína e pigmento e parece ocorrer uma reabsorção da zona mais profunda do folículo piloso (8,9).

● **Fase telogénica ou repouso:** Fase com duração média entre 3 a 4 meses na qual o cabelo está inactivo (3). A fibra do cabelo torna-se morta e bastante queratinizada após passar pelas fases anteriores (10).

Posteriormente ocorre um destacamento do cabelo denominado pelo termo “exógeno”, seguindo-se a subfase de latência ou quenogénica, correspondendo esta ao intervalo que está implícito desde a perda do cabelo na fase telogénica e a sua substituição pelo início de uma nova fase anagénica, recomeçando o ciclo capilar (6,9,12,13).

5 Alopecia Androgenética

5.1 Definição

A designação alopecia androgenética (AAG) surge na data de 1960 tendo sido introduzida por Orentreich (14). Contudo na época histórica que remonta a Hipócrates, a AAG já era vista como um problema e desde aí verificou-se preocupação com o tratamento, evidenciado pela existência de preparações e tratamentos cirúrgicos para a mesma (15).

A AAG caracteriza-se por perda progressiva de cabelo e é considerada a forma mais típica de alopecia que ocorre em homens e mulheres, estando implícito no termo as principais causas que conduzem a este problema – envolvimento de androgénios e pré-disposição genética (13,16).

De destacar que há referência a distinção da AAG em ambos os géneros, sendo também conhecida no homem como MAGA (“*male androgenetic alopecia*”) e na mulher como FAGA (“*female androgenetic alopecia*”) ou “*female pattern hair loss*” (7,17,18). Esta diferenciação relaciona-se com o facto do contributo dos androgénios na mulher não ser considerado tão claro (17,18).

Em relação às consequências nos indivíduos afectados pela AAG são de valorizar os efeitos psicossociais que este problema pode causar, assumindo-se com um consequente impacto negativo de vida e dando ênfase a um sentimento de insatisfação (19). Na sociedade o cabelo tem um grande impacto na imagem de cada um, sendo sinal de sucesso e beleza (16).

5.2 Apresentação clínica e classificação

No género masculino e feminino existem diferenças, quer a nível da susceptibilidade da AAG e ratio de progresso, assim como há divergências na idade inicial das manifestações clínicas e no próprio padrão de perda de cabelo (18). No entanto, em relação a este último aspecto, o padrão pode não ser considerado único de cada género, na medida em que, por exemplo, na mulher pode também ocorrer um padrão de queda idêntico ao do homem ou verificar-se a situação contrária (5).

São identificados diversos sistemas de classificação de perda de cabelo para ambos os géneros, contudo podem apresentar algumas limitações (20).

Valorizam-se sistemas/escalas de classificação com determinadas características. Devem ser práticas, detalhadas e com capacidade de serem reprodutíveis, pois desta forma são capazes de favorecer a determinação de um diagnóstico e severidade correctas e uso facilitado em qualquer altura e por qualquer pessoa (21). Apresentam-se de seguida as principais características de padrão de perda de cabelo e principais sistemas de classificação por género.

5.2.1 Apresentação clínica e classificação da AAG no homem

É no homem que a AAG apresenta uma frequência mais elevada e um maior grau, comparativamente ao género feminino, podendo conduzir à ocorrência de alterações cosméticas (22). Nos homens pré-dispostos geneticamente é típica a perda de cabelo na zona do vértex, assim como nas regiões fronto-parietais do couro cabeludo, o que se conhece popularmente pelo termo “entradas”. A linha anterior retrocede para trás bilateralmente havendo uma perda bitemporal e posteriormente ocorre perda no vértex podendo esta ser completa. Com o decorrer da progressão pode-se dar a situação de que toda a parte superior do couro cabeludo fique sem cabelo. Podem também ocorrer variações a nível de aparência, isto é, dependendo do ratio de progressão em cada uma destas zonas, existem indivíduos que têm uma perda mais acentuada a nível do vértex do que uma regressão bitemporal ou vice-versa (7,23).

Existem várias classificações desde Beek (1950), Hamilton (1951), Norwood (1975), Ogata (1953), Setty (1970), entre outras, contudo a mais usual para caracterizar a progressão da AAG nos homens é a escala Norwood-Hamilton (20,21).

5.2.2 Apresentação clínica e classificação da AAG na mulher

Na mulher é típico um padrão de perda mais difuso em termos comparativos com o homem (7). Incide essencialmente na zona parietal, frontal e central do couro cabeludo (17). Referem-se distintas possibilidades de manifestações clínicas da AAG na mulher relacionadas com a pré-menopausa (podendo estar implícito tumor do ovário ou supra-renal) ou pós-menopausa. Assim, pode estar presente desbaste com

padrão difuso na parte de cima dos parietais e vértex, mantendo-se a linha anterior do cabelo, ou em forma de triângulo com desbaste bitemporal, vértex e acentuação na zona frontal. Em mulheres pós-menopausa o padrão pode-se assemelhar ao padrão masculino (7,17).

A escala mais utilizada é a de Ludwig (1977) dividida em 3 graus. Como desvantagem, as mulheres que demonstrem ter um padrão típico dos homens, leva a que esta escala possa ser desconsiderada. A mesma também não tem em conta a acentuação fronto-vertical, sendo distinguida a escala de Olsen (1994) para este último efeito (20).

5.2.3 Classificação universal

Em 2007 surge uma classificação universal desenvolvida por Lee *et al.* denominada *Basic and Specific* (BASP). Neste sistema de classificação distinguem-se 2 divisões – *Basic* e *Specific* e a sua combinação define o tipo final de perda de cabelo. O tipo básico (BA) divide-se em tipo L,M,C,U e é alusivo à forma da linha anterior do cabelo, enquanto que o tipo específico (SP) divide-se em tipo F e V e representa a densidade do cabelo nas áreas frontais e vértex. Adicionalmente, cada um destes tipos podem-se dividir entre 3 a 4 subtipos consoante a severidade (20,21).

5.3 Epidemiologia

Apesar da AAG poder ocorrer em todas as etnias, de mencionar que estudos estimam no género masculino uma maior prevalência nos Caucasianos em relação às etnias orientais, situação esta também sugerida nas mulheres. Refere-se também um aumento da incidência com a idade (19).

Note-se ainda que, em relação à idade inicial em que se desencadeiam os sintomas, estes manifestam-se, por norma, mais tarde nas mulheres em relação aos homens (17, 18). Nestes pode-se dar desde a puberdade (21). Já na mulher, no geral, é mais frequente na idade de reprodução não sendo contudo regra, pois podem acontecer casos atípicos na puberdade (5,17).

Em termos percentuais, nos homens Caucasianos a AAG ocorre em 30% dos mesmos pelos 30 anos de idade, 40% pelos 40 anos, e 50% nos 50 anos, e em relação aos Africanos os homens Caucasianos têm 4 vezes mais probabilidade de a desenvolver (19, 23). Cerca de 80% dos homens e 40% das mulheres de etnia Caucásiana na idade dos 70 anos ou mais manifestam este problema (16).

Em relação ao género feminino verificam-se manifestações clínicas iniciais em cerca de 12% das mulheres por volta dos 29 anos, 25% pelos 49 anos, 41% pelos 69 e mais de 50% pelos 79 anos de idade (17,18).

5.4 Fisiopatologia

Associada à AAG estão implícitas modificações no processo do ciclo do cabelo sendo que estas afectam, por sua vez, a unidade folicular pilosa o que resulta numa miniaturização da mesma, verificando-se transformação de cabelo terminal para cabelo *velo* (19). Estas modificações têm influência na papila dérmica, matriz e cabelo, afectando os mesmos (23).

Na AAG, das alterações que ocorrem no ciclo do cabelo, destacam-se a diminuição da duração da fase anagénica. Note-se também que a fase telogénica pode ser “constante” ou estar aumentada e em relação à fase de latência, esta encontra-se aumentada. Estas alterações na durabilidade das fases conduzem a consequências. Assim, uma redução em cada ciclo da fase anagénica, que é fase de crescimento de cabelo em tamanho, leva a que o mesmo vá ficando mais curto e como consequência desta condição deixa de ter comprimento necessário para subir à superfície cutânea. Como consequência também do aumento da fase de latência que ocorre verifica-se uma redução de cabelos presentes no couro cabeludo (13,23).

O típico processo de diminuição/miniaturização do folículo piloso não tem um mecanismo concretamente bem delineado. É referido que a papila dérmica aporta na sua função o controlo do crescimento do cabelo, sugerindo-se que o seu tamanho determina o do bulbo e também da haste do cabelo. Portanto, uma interferência nas propriedades da papila dérmica, por exemplo, devido a alterações hormonais, pode comprometer o seu tamanho e as células nela contidas (6,13). Faz-se referência à

hipótese de que a miniaturização pode estar relacionada com o tamanho da papila dérmica e a redução do número de células (24).

As principais causas que conduzem à AAG são os factores genéticos e factores de estimulação hormonal sendo também considerados factores ambientais (7).

Nos factores ambientais, por exemplo, os queratinócitos podem responder a condições de *stress* químico oriundos, quer dos cosméticos utilizados, quer dos poluentes e radiação UV aos quais estamos expostos levando, por conseguinte, à produção de espécies de radicais de oxigénio e também de óxido nítrico (19).

5.4.1 Estimulação hormonal no homem

No homem, factores como hereditariedade, acção de androgénios e idade, têm um papel de destaque (7). As principais hormonas que estão implícitas na causa da AAG são dois androgénios: a testosterona (T) e a 5α -di-hidrotestosterona ou di-hidrotestosterona (DHT) sendo esta produzida pela T. Ambos ligam-se a RA desencadeando acção e activação na expressão genética, a nível da papila dérmica (6,25).

A causa da AAG deve-se ao impacto da elevada produção de DHT (6). Apesar destes androgénios se ligarem a RA, note-se que a DHT em relação à T tem maior destacamento, dado a mesma ter uma afinidade de ligação 5 vezes maior e potência (6,13,25). Em termos de processo, a T é convertida em DHT (metabolito mais potente), reacção esta catalizada por uma enzima denominada 5α -R (6,10). Esta enzima existe nas células da pele e são característicos dois isótipos da mesma: 5α -R1 e 5α -R2 (10). A 5α -R1 possui 259 aminoácidos e um pH ideal entre 6-9, enquanto que a 5α -R2 tem 254 aminoácidos e um pH ideal de 5,5 (26).

Tanto um como outro isótipo podem ser encontrados nos folículos do couro cabeludo (23). No entanto, em termos de distribuição a enzima 5α -R1 é comum nas glândulas sebáceas, sendo aí o seu foco de actuação e a 5α -R2 está distribuída nos folículos do cabelo, próstata, testículos e fígado (10,13). A 5α -R2 pode ser encontrada na papila dérmica, e na ausência desta enzima a AAG não se desenvolve nos homens (10,13,18).

De forma a exercerem a sua acção, os androgénios ligam-se ao seu RA dotado este estruturalmente com domínio de ligação ao ligando e de ligação ao ADN.

A ligação dos androgénios com o seu RA forma o complexo receptor-ligando, direccionando-se este ao núcleo celular onde actua como factor de transcrição, ocorrendo regulação da expressão dos genes androgénio-sensitivos (23).

Relaciona-se o facto do aumento da DHT estar envolvida com uma baixa relação de factores de crescimento, o que conduz a diminuição da fase anagénica e a alteração da unidade folicular normal a miniaturizada, e por conseguinte, uma transformação de um cabelo terminal a um cabelo fino e não pigmentado de diâmetro menor que 0,03 milímetros (25). Ocorre uma terminação precoce da fase anagénica e entrada antecipada na catagénese, consequência de diminuição da expressão dos factores que mantêm a anagénese, assim como que um aumento de citoquinas conduz a apoptose (19).

O mecanismo dos androgénios no folículo piloso não está bem esclarecido, contudo estes demonstram relevância na AAG, na medida em que se constata, por exemplo, que eunucos não a desenvolvem, assim como indivíduos com falta de enzima 5α -R e de RA. Existem evidências de concentrações aumentadas da DHT, 5α -R e RA no couro cabeludo de calvos em relação aos não calvos (13,23). Nas unidades foliculares dos indivíduos afectados, o metabolismo dos androgénios, número de RA na papila e resposta secretória desta encontram-se alterados (10).

Em relação à enzima 5α -R1 e 5α -R2, a sua actividade é mais predominante em certas regiões do couro cabeludo do que noutras, destacando-se nos folículos da região frontal em relação ao occipital em ambos os géneros feminino e masculino (24).

5.4.2 Estimulação hormonal na mulher

Nas mulheres também se sugere que os androgénios regulem o crescimento do cabelo (26). No entanto, nestas, não é tão evidente a sua importância, na medida em que há mulheres que manifestam FAGA e que não possuem altos níveis de androgénios, podendo haver outros mecanismos que a possam desencadear. Em termos de comparação com os homens têm menos androgénios circulantes e menos concentração de 5α -R e RA no couro cabeludo (18). A concentração da enzima 5α -R1 é 3 vezes menor e a 5α -R2 também em cerca de 3,5 vezes nos folículos que se localizam na parte frontal do couro cabeludo, relativamente ao género masculino (26,

27). Nos folículos frontais os RA também se encontram diminuídos em cerca de 40%, nas mulheres (27).

Assim, podem estar subjacentes outros factores não androgénicos ainda não estabelecidos. Literatura refere que uma pré-disposição genética pode explicar o facto de que mesmo níveis normais de androgénios circulantes causem a perda de cabelo, na medida em que o folículo está sensibilizado pela ligação do RA (17).

5.4.3 Factores genéticos

Os factores genéticos podem explicar o facto de sob influência dos androgénios a papila dérmica promover o crescimento do cabelo e de outras vezes o inibir (10). Estes factores determinam a forma de resposta dos folículos aos androgénios, tendo impacto no início da idade, padrão e ratio de progressão da AAG (13).

Para se tentar descobrir quais os genes implícitos na AAG, fazem-se estudos em indivíduos e famílias afectadas e não afectadas, podendo existir variações de sequências de ADN, polimorfismos, deleções, inserções e modificações epigenéticas (19,23).

Um dos genes relacionados com a AAG no homem é o gene RA. Este gene localizado no cromossoma X é passado de mãe para filho e dita a sensibilidade das células aos androgénios, assim como regula a sua potência ao folículo (13, 19).

Uma mutação no gene que codifica para o RA ou para as suas sequências são susceptíveis de provocar alterações na concentração, sequências e actividade do receptor, aumentando a sensibilidade à DHT, sendo que o seu polimorfismo *Stu 1* revela um maior envolvimento com a AAG. Estudos demonstram que o gene RA é insuficiente só por si para explicar o desenvolvimento da AAG sendo necessária a interferência e conjugação de outros genes (13,19,23).

Assim, outros possíveis genes na AAG no homem são: SRD5 A1 e SRD5 A2 que codificam para as duas variantes da enzima 5 α -R, o gene da aromatase e a área não recombinante do cromossoma Y, entre outras (13,23).

Atendendo ao padrão hereditário, estudos sugerem que a AAG devido ao facto da diversidade de fenótipos existentes, assim como a elevada prevalência e ser um

problema de risco aumentado em prol do número de familiares afectados, leva a que seja colocada a hipótese de uma herança poligenética (13, 23).

5.5 Principais tratamentos farmacológicos

Na AAG a escolha do tratamento é influenciada pelo risco, custo e eficácia do mesmo (19). Como principal terapêutica aprovada destacam-se dois medicamentos: o Minoxidil e a Finasterida (23). À AAG não está propriamente associada uma cura e os tratamentos devem ser feitos de forma ininterrupta. Por norma, em termos de resultados, entre 3 a 6 meses há redução de perda de cabelo e entre 6 a 12 meses melhoras no crescimento do mesmo (14).

● Tratamento Tópico – Minoxidil

O Minoxidil é um vasodilatador utilizado na hipertensão arterial, sendo que a sua forma activa actua por abertura dos canais de potássio a nível da membrana da célula e, pelo facto de ter demonstrado efeitos no crescimento do cabelo, surgiu em formulação de solução tópica em duas concentrações diferentes (19,23). A nível do seu mecanismo, este não está bem clarificado não se verificando o mesmo sucesso na AAG com outros vasodilatadores (8). Crê-se que interfere no ciclo do cabelo, aumentando a fase anagénica e a expressão do VEGF na papila dérmica (19,23).

É recomendado tanto em homens como em mulheres a partir dos 18 anos demonstrando efectividade na prevenção da progressão e melhoramento da AAG. Nos homens com AAG leve a moderada recomenda-se a aplicação duas vezes ao dia de 1 ml de solução tópica 2% - 5%, contudo o Minoxidil a 5% demonstra-se mais efectivo. Nas mulheres recomenda-se a aplicação de 1ml de solução tópica a 2%, duas vezes ao dia (16).

Uma avaliação ao fim de 6 meses deve ser feita e caso resultados satisfatórios deve ser continuado para manter a resposta, pois caso interrompido leva a que haja regressão (7,16,23). Como efeitos adversos podem ocorrer casos de hipertricose, irritação e dermatite de contacto. As grávidas e lactentes devem fazer uma pausa no tratamento (16,19).

● Tratamento Oral – Finasterida

A Finasterida é usada desde 1997 na AAG masculina e é um potente inibidor da enzima 5α -R2 (7,23). Os seus efeitos manifestam-se na DHT que se encontra localizada nos folículos, assim como actuam nos seus níveis séricos (28).

Nos homens acima dos 18 anos com grau leve a moderado de AAG está recomendado na dose de 1 mg diário, dose esta que diminui em 64% a concentração de DHT no couro cabeludo, havendo também redução em 68% no soro (16,19,23). Os efeitos devem ser avaliados após 6 meses, contudo em alguns casos só surte resultados ao final de um ano (16,19). Para maior eficácia de tratamento pode ser considerada uma terapia combinada com solução tópica de Minoxidil (16). Como tratamento de segunda linha nos homens em alternativa à Finasterida, não demonstrando esta resultados ao fim de 12 meses, pode-se considerar a prescrição de 0,5 mg diários de Dutasterida oral, revelando-se um inibidor da enzima 5α -R1 e 5α -R2 (16,19).

A Finasterida não é sugerida nas mulheres na pós-menopausa, sendo que estudos demonstram que não é efectivo, e é também contra-indicado na gravidez e em mulheres férteis, tendo risco de alteração do desenvolvimento genital no feto masculino (7,16,19).

A nível de efeitos adversos são exemplos: impotência, disfunção erétil e dor testicular, ginecomastia, diminuição da libido, dor de cabeça, ciclo menstrual irregular (16,19,29).

As medidas farmacológicas nas mulheres podem ser distintas, sendo típico, por exemplo, o Minoxidil e anti-androgénios orais tais como acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida, devendo os tratamentos serem continuados (14,18).

Como outros tratamentos não farmacológicos mencionam-se procedimentos cirúrgicos, como o transplante capilar e redução do couro cabeludo e, por exemplo, mudança de estilo de cabelo e uso de acessórios (18).

6 Plantas e produtos vegetais com potencial na AAG

Nos indivíduos afectados pela alopecia, neste caso pela AAG, note-se que é relevante o impacto psicossocial que esta acarreta nos mesmos. Desta forma, existe necessidade de procura de tratamentos que surtam eficácia no crescimento do cabelo. Os tratamentos convencionais, por várias razões, podem não satisfazer as necessidades destes indivíduos pelo facto de, por exemplo, os resultados idealizados não serem correspondidos. Refere-se o papel da medicina complementar e alternativa (engloba produtos naturais), como medida procurada na expectativa de trazer benefícios e potencial no crescimento de cabelo, sendo que muitas vezes a sua busca faz-se com o intuito de nelas se encontrar uma possibilidade de tratamento natural, com mais segurança e bons resultados, no entanto, as evidências científicas destas na alopecia ainda são um pouco escassas (30).

Viajando-se à época do Paleolítico, aí já se destacava a relevância das plantas no âmbito farmacológico. Vindas da natureza, elas são capazes de proporcionar benefícios, quer a nível de saúde e qualidade de vida, como ainda podem ser utilizadas tanto como nutrientes ou em cosmetologia. A nível medicinal possibilitam uma redução de custos e de efeitos secundários (31). De facto, existe uma grande panóplia de plantas e produtos vegetais que trazem importantes regalias no tratamento da alopecia (neste caso na AAG), tanto pelo seu potencial de acção, como pelo facto de diluírem efeitos adversos que podem advir dos medicamentos convencionais. São diversas as formas pelas quais algumas podem actuar, podendo surtir efeitos não só a nível da diminuição do *stress* oxidativo e da regulação da inflamação, assim como trazer benefícios ao interferir no controlo da regulação a nível hormonal (inibição da enzima 5 α -R e DHT). Outra possibilidade é o facto de poderem ter capacidade de proporcionar um aporte melhorado da circulação sanguínea a nível do couro cabeludo (30, 32).

6.1 *Serenoa repens* (Bartram) Small

O palmeto também conhecido como *Serenoa repens*, *Serenoa serrulata*, *Sabal serrulata*, pertence à família Arecaceae e em termos de distribuição geográfica

encontra-se presente desde a Carolina do Sul à Flórida (costa atlântica da América do Norte) e Índias Ocidentais. O seu crescimento marca também presença em países do Mediterrâneo (29,33).

Em termos de morfologia apresenta-se como uma palmeira de vida longa com caules prostrados, sendo passível de atingir entre 1 a 3 metros e a partir do seu rizoma dá-se o crescimento das suas folhas palmóides de cor verde ou branco-verde. As flores são de pequena dimensão e brancas. O fruto de forma elipsoidal cresce em aglomerados, tendo uma tonalidade vermelho-escuro, sofrendo posterior alteração para azul-escuro (33,34).

A parte de destaque do palmeto são os seus frutos maduros e secos podendo ser encontrado nos mesmos um odor intenso que não é muito agradável. A partir deles são preparados extractos que se podem apresentar sob forma de cápsulas, comprimidos ou tinturas (33,34). O fruto pode ser igualmente comido cru (34).

Na composição fitoquímica do palmeto, mais concretamente no seu extracto do fruto, destacam-se a fracção lipídico-esterol tendo triglicéridos, ácidos gordos livres insaturados (oleico), saturados (cáprico, caprónico, caprílico, láurico, mirístico, palmítico), fitosteróis (stigmasterol, β -sitosterol, campesterol, entre outros). O palmeto é também provido de flavonóides, glúcidos, taninos e resinas (33,34). Em relação ao extracto, este é relativamente fácil e barato de obter, tendo entre 85-90% de ácidos gordos e esteróis aquando purificado (35).

O palmeto para além de ser utilizado na HBP leve a moderada e alopecia masculina tem também uso tradicional na inflamação a nível do trato respiratório e génito-urinário (como cistite), assim como é afrodisíaco (36). O fruto pode ser utilizado em cosmetologia em preparações para o couro cabeludo, assim como em cuidados de cabelo. O extracto demonstra ter efeitos benéficos na redução da actividade da enzima conversora da T em DHT. De destacar o facto que os fitosteróis do palmeto diminuem a absorção de colesterol levando, por conseguinte, à diminuição de DHT (34).

● O palmeto na AAG

O palmeto tem interesse na AAG, na medida que é uma planta que manifesta actividade anti-androgénica, principalmente pelos seus componentes chave: ácidos gordos (láurico, mirístico, oleico) e β -sitosterol na inibição da enzima 5α -R (29,34).

Em termos de mecanismo geral de acção é comparável à Finasterida, isto é, assume-se como inibidor da enzima 5 α -R (29,35). É efectivo na AAG aquando administrados 320 mg/dia (29). Em comparação com a Finasterida, tem múltiplos sítios de acção e é considerado o mais conhecido de entre outros tantos extractos de plantas capazes de promover a inibição da enzima 5 α -R (30,35). Sugere-se efectivo na AAG por exercer interessantemente função em várias fases do processo. Não só se revela um inibidor competitivo não selectivo da enzima 5 α -R1 e 5 α -R2, como também aumenta a actividade da 3 α -hidroxiesteroide-desidrogenase, o que faz com que a DHT se torne em androstanediol que, por sua vez, é um androgénio não tão forte. São também acções conhecidas a redução em aproximadamente 50% da ligação de DHT aos RA dos folículos susceptíveis e evita a translocação destes para o núcleo, assim como a captação nuclear de DHT nas células alvo (30,37).

De seguida apresentam-se alguns estudos dos efeitos do extracto de *Serenoa repens*, quer em formulação tópica, quer em administração oral e o seu efeito promissor na AAG e em indivíduos com queda de cabelo.

Após uma revisão da literatura é referido um estudo (Wessaagowit *et al.*, 2016) realizado em 50 homens com AAG. Os autores verificaram que a aplicação tópica de 3,3 ml de sérum concentrado durante 4 semanas e 2 ml de loção em 24 semanas levou a um aumento da contagem média de cabelo e de contagem de cabelo terminal em 12 meses e 24 meses (30). Ainda é feita referência a nível tópico a um outro estudo que mostrou um aumento de 35% da densidade de cabelo aquando a aplicação durante três meses de loção e champô com extracto de palmeto em 34 homens e 28 mulheres (idades compreendidas entre 18 e 48 anos) (35).

A nível sistémico refere-se que Rossi *et al.*, 2012, compararam a acção do extracto oral de palmeto com a Finasterida, podendo ser uma alternativa a esta última. Em homens com AAG foi administrado 320 mg de extracto oral de palmeto ou 1 mg de Finasterida diários durante um período de 24 meses. Como resultado destacou-se um maior crescimento de cabelo nos homens (em 68%) submetidos à Finasterida, essencialmente na região frontal e do vértex. Contudo em 38% dos submetidos ao extracto de palmeto também foi alusivo um aumento, fazendo-se notar essencialmente no vértex (30). Um outro estudo levado a cabo em 10 homens com grau leve a moderado de AAG (entre 23 e 64 anos de idade) revelaram em 60% destes também um aumento de cabelo com administração oral do extracto (35,37).

Em termos comparativos com a Finasterida, literatura refere que *Serenoa repens* parece não ter consequências a nível de impotência, pelo contrário, em ambos os géneros feminino e masculino até é utilizado como afrodisíaco. Pode ser também uma alternativa natural à Finasterida nas mulheres (37). Mencionam-se efeitos secundários pouco comuns podendo levar, por exemplo, a desconforto a nível do estômago (35).

6.2 *Camellia sinensis* L.

O Chá (*Camellia sinensis* L.) é um arbusto ou árvore perene que pertence à família Theaceae e cujo tamanho pode alcançar 16 metros. Apresenta folhas alternadas cujo comprimento pode chegar a 30 centímetros e entre 2 a 5 centímetros de largura (38).

O grau de fermentação das suas folhas, tal como a quantidade de antioxidantes presentes faz com que se diferenciem diferentes tipos de chá (39). Desta forma, existe o chá verde quando há ausência de fermentação, e no qual as folhas são sujeitas a vaporização após colheita, o que permite, neste processo, obter folhas secas com elevado grau de estabilidade. Distingue-se também o chá num estado semi-fermentado e outro no qual ocorre fermentação completa, designado este último de chá preto (40, 41).

Ao chá verde são atribuídos grandes benefícios na saúde humana. Dele se destacam uma vasta gama de propriedades, sendo alguns exemplos: efeito antioxidante, actividade antimicrobiana e antiviral, prevenção do cancro, função neuro e cardio protectora, demonstrando-se também importante no combate à perda de peso (38,41). A sua produção é mais notória na China, Indonésia, Japão, Índia e Sri Lanka (29).

De referir que em relação às moléculas existentes são de grande importância os polifenóis, destacando-se quatro catequinas: epigalocatequina-3-galato, epigalocatequina, epicatequina-3-galato e epicatequina, com actividade farmacológica, sendo contudo a mais abundante a epigalocatequina-3-galato (38, 40, 41). Pode-se também contar com a presença de outros fitoquímicos tais como taninos (polifenóis), proteínas, aminoácidos (valina, leucina, serina, lisina, entre outros), carboidratos (celulose, frutose, pectinas, glucose), minerais (Cálcio, Magnésio, Crómio, Zinco, Cobre, Sódio, Fósforo, Potássio), vitaminas B,C,E, bases xânticas

como cafeína (quanto mais jovem a folha, maior a concentração desta), pigmentos e compostos voláteis (38,39,41).

Os extractos obtidos do chá verde apresentam cerca de 45% a 90% de polifenóis e de 0,4 a 10% de cafeína (41).

● O chá verde na AAG

O chá verde demonstra ter um *feedback* positivo no que respeita à promoção do crescimento de cabelo, sendo que a epigalocatequina-galato é capaz de actuar a nível do folículo do cabelo, levando à inibição da actividade da enzima 5 α -R e, desta forma, torna-se promissora na prevenção da AAG (42). De forma mais concreta, literatura refere que das quatro principais catequinas do chá verde referidas, a epigalocatequina-3-galato bem como a epicatequina-3-galato são potentes inibidores da enzima 5 α -R1 (43).

Num estudo disponível *in vivo* realizado durante 6 meses em roedores e tendo como objectivo explorar a acção dos polifenóis do chá verde na perda de cabelo, Esfandiari *et al.*, 2005, verificaram que em 33% do grupo submetido a tratamento com extracto polifenólico de chá verde na sua água de beber tiveram um aumento de cabelo em relação ao grupo que só recebeu água, não havendo neste último crescimento de cabelo, sendo que se refere que o efeito anti-inflamatório e inibitório do *stress* associados aos polifenóis, podem influenciar o crescimento de cabelo em ratos (44).

É também mencionado outro estudo realizado no qual é demonstrado o efeito da epigalocatequina-3-galato no crescimento do cabelo *in vitro* e os seus efeitos na papila dérmica *in vitro* e *in vivo*, levando-se à hipótese de que a nível da papila dérmica, esta catequina tem efeito anti-apoptótico e proliferativo, levando a estimulação de crescimento do cabelo humano (29,45,46).

6.3 *Panax ginseng* C. A. Meyer

O ginseng pertence à família das Araliáceas (Araliaceae) e é uma planta medicinal cuja origem remonta aos tempos pré-históricos, estando relacionado com vitalidade física, corpo, mente e espírito (31, 33, 47). O género *Panax* engloba várias espécies, destacando-se *Panax ginseng* (conhecido como ginseng coreano), *Panax notoginseng*

(ginseng Sanchi) e *Panax quinquefolius* (ginseng-americano) pela ampla importância farmacológica, sendo os mais usados (31,47).

Panax ginseng, cuja palavra Panax (“pan”= tudo + “axos”= medicina) em grego designa “cura tudo”, morfológicamente apresenta-se como um arbusto vivaz e tem origem nas regiões da China (mais concretamente Nordeste), Leste da Rússia, assim como no Norte da Coreia. Actualmente pode ser cultivada em solos caracteristicamente férteis e drenados (33,47).

A parte de maior interesse desta planta são as suas raízes inteiras ou fragmentadas secas (33). Elas fazem lembrar a forma de um homem (47).

A nível de composição fitoquímica conta-se com a presença de polissacáridos, glúcidos, fitosteróis, vitaminas do complexo B, óleo essencial, péptidos, hidrocarbonetos, álcoois sesquiterpénicos. De destacar os saponósidos triterpénicos tetracíclicos poli-hidroxilados- conhecidos como ginsenósidos que são constituintes classificados consoante a com a sua estrutura química: os clássicos são divididos em derivados do protopanaxadiol (Ra1, Ra2, Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd), derivados do protopanaxatriol (Rf, Rg2, Rh1, Re, Rg1, 20 gluco-Rf) e o derivado do oleanano. Normalmente os mais abundantes são os Rb1, Rb2, Rg1 (33).

De forma a evitar situações de degradação processa-se o ginseng fresco (48). Deste modo, derivam duas formas distintas: o ginseng vermelho (assume maior potencial biológico, menos efeitos secundários sendo o seu ginsenósido maioritário o Rb1) aquando a raíz é sujeita a vaporização com posterior secagem, e a outra forma é o ginseng branco obtido por processamento típico de secagem (33,48,49).

Alguns estudos *in vivo* e *in vitro* e ensaios clínicos disponíveis demonstram que o extracto de ginseng e os seus ginsenósidos têm vários benefícios (33). São evidenciadas em estudos capacidades de acção anti-inflamatórias, de estimulação do SNC, imunitária, protecção psicológica. Os ginsenósidos revelam-se interessantes, estando envolvidos também a nível cognitivo ajudando na memória e melhoramento da circulação sanguínea cerebral (31). Ainda para mais, está indicado no *stress* aquando excessivo, bem como na astenia física e psíquica e convalescença (33).

O ginseng é considerado por norma seguro, contudo é contra-indicado na hipertensão arterial e a sua utilização contínua pode levar a síndrome de abuso do ginseng. Na lactação e gravidez, essencialmente no 3º trimestre há que ter cautela (33).

● O ginseng na AAG

O ginseng sugere-se importante na actividade de crescimento do cabelo (50). Uma revisão de literatura descreve o potencial do ginseng e de ginsenósidos nessa sua capacidade. Um dos mecanismos de acção referidos é na inibição da actividade da enzima 5 α -R, destacando-se, para tal a importância dos ginsenósidos Rg3, Rd, assim como do Ro que está presente em extractos de rizomas de ginseng vermelho (51).

Salienta-se também a capacidade do ginsenósido Rg3 na regulação da expressão do VEGF levando, por conseguinte, a um aumento do aporte de circulação vascular no folículo do cabelo, e assim sendo, ocorre proliferação celular a nível da papila dérmica. Um estudo *in vivo* realizado em ratos mostrou aumento da expressão de VEGF, assim como também demonstrou que estimula o factor de activação CD4, verificando-se actividade positiva no crescimento de cabelo com melhores resultados do que o Minoxidil. De notar também, que é sugerida a interferência de ginsenósidos na redução de espécies reactivas de oxigénio formados aquando exposição aos raios UV, responsáveis por danos e alteração do ciclo do cabelo. De igual forma são referidos que alguns têm efeito anti-idade promovendo a regulação do crescimento do cabelo (51).

Destaca-se o facto do ginseng coreano vermelho ser benéfico no crescimento do cabelo, na medida em que uma terapia combinada da sua toma oral e Minoxidil tópico é mais eficaz do que apenas o uso isolado de Minoxidil tópico (51).

Literatura refere que num estudo *in vivo*, Kim *et al.*, demonstram que em indivíduos com AAG, a toma oral de extracto de ginseng vermelho conduziu a aumento da densidade de cabelo (49,51).

6.4 *Rosmarinus officinalis* L.

O alecrim (*Rosmarinus officinalis* L., família das Lamiáceas) tem a sua origem no sul da Europa e Ásia e encontra-se também cultivado no Mediterrâneo, escolhendo solos secos, com calcário e bem drenados (33,52).

Rosmarinus officinalis L. descreve-se como um arbusto vivaz tendo folhas estreitas e recurvadas, visualizando-se nestas na sua parte superior uma coloração verde,

enquanto que na parte inferior, está presente um tom mais para o acinzentado. Existem mais do que 20 variedades disponíveis (33,52,53).

As folhas secas inteiras ou fragmentadas, partes aéreas floridas e óleo essencial destas são as partes de interesse (33,53). Como principais constituintes fitoquímicos denotam-se: óleo essencial, taninos, flavonóides, ácidos e álcoois triterpénicos, ácidos polifenólicos e derivados do ácido cafeico (ácido rosmarínico) (53). Destacam-se ainda compostos como α -pineno, β -pineno, canfeno, cânfora, 1,8-cineol, limoneno, mirceno, entre outros, presentes no seu óleo (52,53).

A utilização do alecrim, para além de ser benéfica em afecções do foro digestivo (colerética/colagoga, antiespasmódica, h́epato-protectora), regula o ciclo menstrual e também estimula a circulação sanguínea. O seu óleo é utilizado em óleos e loções para alguns problemas como, por exemplo, dores musculares, reumatismo, artrite reumatóide, ciática, prevenção da calvície prematura com efeito estimulante do bulbo. O óleo essencial pode ser igualmente utilizado externamente como aromaterapia. No couro cabeludo são utilizados extractos de alecrim em champôs e loções hidroalcoólicas de folhas surtindo efeitos na caspa e na calvície. Destaca-se também o facto da parte florida poder ser utilizada na aromatização na área da culinária (33,52,53).

No que respeita a efeitos adversos do óleo, como exemplos, a sua inalação pode levar a irritação e o seu uso externo pode causar hipersensibilidade na pele (raramente) e piorar broncoespasmos (52).

● O alecrim na AAG

Rosmarinus officinalis L. tem actividade nos folículos do cabelo, na medida em que proporciona aumento da circulação sanguínea nos mesmos. O mecanismo de acção estabelecido assemelha-se ao do Minoxidil (29).

Faz-se referência a um estudo de Panahi *et al.*, 2015, no qual foi determinada a eficácia e efeito do óleo de alecrim. Conduzido em 100 indivíduos com AAG, demonstrou-se que a aplicação diária de loção tópica de óleo de alecrim (3,7mg/ml 1,8-cineol) em comparação com Minoxidil tópico a 2%, não é inferior a este. O estudo mostrou também aumento significativo na contagem de cabelo em 6 meses (30).

Literatura refere um estudo realizado *in vivo* (Murata *et al.*, 2012), em que se verificou que um tratamento tópico de 2mg/dia em ratos (com interrupção de crescimento de cabelo induzido pela T) com extracto de folhas de alecrim levou a melhoras no crescimento de cabelo (52).

6.5 *Glycyrrhiza glabra* L.

O alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L.) pertence à família das Fabáceas e o seu uso manifesta-se em fins medicinais e na comida (33,54). Apresenta-se espontâneo no Sudoeste e Centro Asiático, assim como no Sudoeste Europeu e actualmente é cultivado em Espanha, Itália e Alemanha, dando-se bem na natureza em solos férteis, siliciosos e sem serem húmidos (33). De *Glycyrrhiza glabra* L. têm grande interesse os rizomas e as raízes secas, sendo estas curiosamente cerca de 50 vezes mais doces, em comparação com o açúcar (33, 54). Em termos morfológicos, este arbusto perene tem as suas folhas alternadas, as flores têm tonalidade violeta e as raízes no seu interior mostram-se em termos de cor, amareladas, sendo providas de sabor e cheiro adocicado (55).

A nível fitoquímico dispõe nomeadamente de saponósidos triterpénicos (com especial destaque para o ácido 18 β -glicirrízico), glúcidos, flavonóides, triptenos (β -amirina), esteróides (estigmasterol, β -sitosterol) e derivados cumarínicos (33). Em termos biológicos pode actuar não só como expectorante, mas também no tratamento de úlceras localizadas a nível gástrico e problemas hormonais na mulher, assim como possui acção antifúngica, antibacteriana, hepato-protectora, sendo ainda provido de propriedades anti-inflamatórias e anti-alérgicas benéficas em doenças da pele. É também destacada a sua utilização na confecção de doces e como erva aromática (33,55).

Há que ter em atenção que aquando em consumo excessivo é susceptível de ocorrerem sintomas de hipertensão, perda de potássio, retenção hídrica de sódio, edema e situações de fraqueza a nível muscular (33,55).

● O alcaçuz na AAG

O extracto de *Glycyrrhiza glabra* possui constituintes com acção no crescimento do cabelo (32). De acordo com literatura, o extracto pode conduzir a antagonização da T e os fitosteróis podem inibir a enzima 5 α -R. Um estudo levado a cabo em ratos albino fêmea verificou que uma solução tópica de extracto hidro-alcoólico de alcaçuz promoveu o crescimento de cabelo, demonstrou melhores resultados que o Minoxidil e que *Glycyrrhiza glabra* potencia o crescimento do cabelo. Após se fazerem estudos de segurança poderá vir a ser considerado em vários tipos de alopecia (29,56).

6.6 Outras plantas e produtos vegetais

Uma revisão da literatura permitiu verificar a existência de um leque alargado de opções da natureza com potencial no crescimento do cabelo. São resumidos alguns exemplos e respectivo mecanismo na Tabela 6.1. - Outras potenciais plantas e produtos vegetais e o seu mecanismo de acção (6,32).

Vitis vinifera (família Vitaceae) é uma espécie de uva Europeia e pode ser encontrada na Europa, Rússia, Índia e Afeganistão (29,57). Das suas sementes é susceptível ser extraído um tipo de composto fenólico- proantocianidinas. Para além do facto deste composto exibir, por exemplo, propriedades antioxidantes, antivirais e protecção contra UV, apresenta também um efeito benéfico no crescimento do cabelo, sendo referido que podem promover o crescimento do mesmo em células epiteliais de roedores *in vitro*, assim como a capacidade de induzir a anagénesse *in vivo* (58).

Há referência em literatura de presença de procianidinas, por exemplo, em maçãs, canela, uva e cacau e que um estudo efectuado em indivíduos afectados com AAG demonstrou haver, em comparação com placebo, um aumento significativo de contagem de cabelos após 6 meses, assim como um aumento total ao fim de 12 meses de cabelo (23 cabelos por cm²) aquando os mesmos foram sujeitos a administração tópica de 0,7% de procianidina, derivada de sumo de maçã (30).

A abóbora (*C pepo*, família Cucurbitaceae), nativa do Centro e Sul Americano e também encontrada na Ásia tropical, tem igualmente papel de destaque, nomeadamente as suas sementes (29). Em relação ao óleo de sementes de abóbora, constituído por ácidos gordos, β -carotenos, luteína, γ e β -tocoferol, e fitosteróis está

reportado ser efectivo na HBP, aparentemente devido a este último constituinte por inibir a enzima 5 α -R e demonstrar ter propriedades anti-androgénicas em ratos. Apesar dos efeitos do óleo de sementes de abóbora ainda não estarem especificados na AAG, por meio de revisão de literatura foi possível verificar um estudo efectuado justamente para verificar a eficiência e tolerabilidade do emprego deste óleo em homens com grau leve a moderado de AAG. Uma toma diária de 400mg em cápsulas no decorrer de 2 anos, em comparação com um grupo submetido a placebo, permitiram verificar um aumento de 40% no número de cabelos (em relação aos 10% de placebo), contudo consideram-se necessários mais estudos (59).

Pygeum africanum (família Rosaceae), conhecido como ameixoeira-africana é uma árvore originária de África, cujas cascas secas, inteiras ou fragmentadas dos caules e ramos são as partes utilizadas (33). É uma espécie também com potencial na AAG, dado o facto de poder diminuir os níveis de DHT (32).

Tabela 6.1 – Outras potenciais plantas e produtos vegetais e o seu mecanismo de acção (adaptado de Likhitkar M *et al.*, 2018 e de Kaushik R *et al.*, 2011) (6,32)

Mecanismo de Acção	Planta / Produto vegetal
Prolongamento da fase anagénica e alargamento do folículo	<i>Eclipta alba</i> (L.) Hassk
	<i>Hibiscus rosa sinensis</i> Linn.
	<i>Nardostachys jatamansi</i>
Bloqueio da DHT	<i>Urtica dioica</i>
Inibição da enzima 5α-R	<i>Humulus Lupulus</i>
Aumento da microcirculação cerebral e no couro cabeludo	<i>Ginkgo biloba</i>
	<i>Zanthoxylon rhetsa</i> (Roxb.) DC.

6.7 Suplementação nutricional

Adicionalmente é de realçar o facto de que algumas plantas e produtos vegetais podem ajudar na alopecia, na medida em que fornecem nutrientes importantes, assim como é possível eventualmente actuar a nível de aromaterapia (32).

Algumas vitaminas e minerais contidas em plantas e produtos vegetais podem auxiliar no correcto modo de funcionamento do ciclo do cabelo. Por exemplo, o Zinco, de entre várias propriedades no crescimento do cabelo tem actividade na inibição da enzima 5 α -R e tanto o seu uso tópico como oral, pode ser utilizado como adjuvante na AAG, sendo que os seus níveis demonstram-se diminuídos nos indivíduos afectados (30). O Cálcio, Ferro, Crómio, Magnésio, Cobre, por exemplo, têm também destaque por permitirem um crescimento de cabelo são (32).

Note-se que algumas vitaminas como é o caso da vitamina A, encontrada por exemplo, nas cenouras, está relacionada com a lubrificação da raiz do cabelo, enquanto que a vitamina E ajuda a uma boa circulação de sangue no couro cabeludo, tendo também um papel importante as vitaminas B6, B3, B5, o ácido fólico e a biotina (32). A biotina (vitamina B7 ou H) de entre várias funções está relacionada com a acção mitocondrial a nível celular na raiz do cabelo (30). São resumidas algumas plantas e produtos vegetais fornecedoras desses minerais e vitaminas na Tabela 6.2 - Potenciais plantas/produtos vegetais fornecedoras de suplementação nutricional (32).

Tabela 6.2 – Potenciais plantas/ produtos vegetais fornecedoras de suplementação nutricional (adaptado de Kaushik R *et al.*, 2011) (32)

Planta/ Produto vegetal	Família	Parte Utilizada	Constituintes
<i>Aloe barbadensis</i>	Liliaceae	Folhas	Minerais
<i>Amaranthus spinosus</i> L.	Amaranthaceae	Folhas, sementes	Ferro, Cobre, Zinco, e outros minerais
<i>Avena sativa</i>	Poaceae	Sementes	Ferro, Zinco, Fibras, Carbo-hidratos

<i>Daucus carota</i> L.	Apiaceae	Raízes	Minerais, antioxidantes, β-caroteno
<i>Juglans regia</i> L.	Juglandaceae	Fruto	Ferro, Cobre, Zinco, Potássio, proteínas, gorduras
<i>Lactuca sativa</i> L.	Asteraceae	Folhas	Vitamina A, ácido fólico
<i>Medicago sativa</i>	Fabaceae	Folhas	Vitaminas e minerais, Cálcio, Proteínas

7 Conclusões

Após revisão bibliográfica foi possível concluir que existe uma variedade de opções vindas da natureza ricas em fitoquímicos com valor na alopecia androgenética. O interesse na procura de plantas e produtos vegetais advém do facto de estarem associadas, no geral, a maior segurança, assim como a uma redução de efeitos adversos e custos.

Associada à alopecia androgenética a perda de cabelo pode causar ansiedade e uma qualidade de vida negativa nos indivíduos afectados, tendo um impacto psicossocial. Apesar de não ter concretamente uma cura é de valorizar a sua prevenção tentando-se evitar tanto quanto possível uma perda excessiva e prematura de cabelo, assim como ajudar a atrasar a sua progressão.

Estudos têm sido realizados com intuito de explorar o potencial das plantas e os seus fitoquímicos neste problema no qual ocorre queda progressiva de cabelo, sendo que algumas mostram ter capacidade de proporcionar aumento da circulação sanguínea no couro cabeludo, assim como inibirem a enzima 5 α -R e DHT.

Serenoa repens revela ter capacidade inibidora na enzima 5 α -R1 e 5 α -R2, assim como ajuda a DHT a converter-se num androgénio não tão forte, e reduz a ligação da DHT ao RA. Aos polifenóis do chá verde, nomeadamente a epigallocatequina-galato é mencionado o facto de inibir a enzima 5 α -R, podendo ser promissora na prevenção da AAG. A epigallocatequina-3-galato é referida como tendo ter um possível efeito anti-apoptótico e proliferativo na papila dérmica. Já em relação ao ginseng, certos ginsenósidos possuem acção na inibição da enzima 5 α -R, e a possibilidade de promover um aporte circulatório vascular ao folículo. *Glycyrrhiza glabra*, *Rosmarinus officinalis*, *Vitis vinifera*, *Pygeum africanum*, entre outras são também referidos.

Existem nutrientes e minerais que podem ser encontrados em certas plantas e produtos vegetais e que de certa forma podem ajudar no crescimento de cabelo.

É importante no futuro, com o auxílio dos avanços da tecnologia, medicina e cosmetologia, o desenvolvimento de mais estudos com vista a testar a eficácia, eventuais efeitos secundários e limitações destas opções da natureza, assim como se identificarem/explorarem o potencial de novos produtos vegetais, novas plantas, fitoquímicos e os seus mecanismos na AAG.

Referências Bibliográficas

1. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan. *Curr Biol.* 2009;19(3):R132–42.
2. Yang FC, Zhang Y, Rheinstädter MC. The structure of people's hair. *PeerJ.* 2014;2:e619.
3. Jain PK, Das D. The Wonder of Herbs To Treat- Alopecia. *Innovare Journal of Medical Science.* 2016;4(5):1-6.
4. Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. *BMJ.* 2005;331(7522):951-953.
5. Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: A clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol.* 2015;90(4):529–43.
6. Likhitkar M, Shakur AA, Bansal KK, et al. Alopecia – reason and possible treatments. *MOJ Drug Des Dev Ther.* 2018;2(5):198–208.
7. Rodrigo FG, Gomes MM, Mayer-da-Silva A, Filipe PL. *Dermatologia Fichero Clínico e Terapêutico.* Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian;2010.p11-12,63,67,71-74.
8. Esteves JA, Baptista AP, Rodrigo FG, Gomes MA. *Dermatologia.* 2ª edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian;1992.p.59,866,888.
9. McElwee KJ, Sinclair R. Hair physiology and its disorders. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2008;5(2):e163–71.
10. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med.* 1999;341(7):491–7.
11. Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol.* 2002;118(2):216–25.
12. Rinaldi S, Bussa M, Mascaro A. Update on the treatment of androgenetic alopecia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(1):54-8.

13. Sinclair RD. Male androgenetic alopecia. *J Men's Heal Gend.*2004;1(4):319-27.
14. Lee WS, Lee HJ. Characteristics of androgenetic alopecia in asian. *Ann Dermatol.*2012; 24(3):243-252.
15. Moerman DE. The meaning of baldness and implications for treatment. *Clin Dermatol.* 1988;6(4):89–92.
16. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(1):11–22.
17. Fabbrocini G, Cantelli M, Masarà A, Annunziata MC, Marasca C, Cacciapuoti S. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int J Women's Dermatol.* 2018;4(4):203–11.
18. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging.* 2007;2(2):189–99.
19. Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: An update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(5):613-25.
20. Gupta M, Mysore V. Classifications of patterned hair loss: a review. *J Cutan Aesthet Surg.*2016;9(1):3-12.
21. Wirya C, Wu W, Wu K. Classification of male-pattern hair loss. *Int J Trichology.*2017;9(3):95-100.
22. Katoulis AC, Liakou AI, Alevizou A, Bonovas S, Bozi E, Kontogiorgi D, et al. Efficacy and Safety of a Topical Botanical in Female Androgenetic Alopecia: A Randomized, Single-Blinded, Vehicle-Controlled Study. *Ski Appendage Disord.* 2018;4(3):160–165.
23. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and Potential for therapy. *Expert Rev Mol Med.* 2002;4(22):1–11.
24. Martinez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal CD, Ortiz-López R, Ocampo-Candiani J, Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol, Venereol Leprol.*2018;84(3):263-268.

25. Jain R, Monthakantirat O, Tengamnuay P, De-Eknamkul W. Identification of a new plant extract for androgenic alopecia treatment using a non-radioactive human hair dermal papilla cell-based assay. *BMC Complement Altern Med.*2016;16:18.
26. Inui S, Itami S. Androgen actions on the human hair follicle: perspectives. *Exp Dermatol.*2013;22(3):168–71.
27. Singal A, Sonthalia S, Verma P. Female pattern hair loss. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(5):626-40.
28. Mysore V. Finasteride and sexual side effects. *Indian Dermatol Online J.* 2012;3(1):62-65.
29. Dhariwala MY, Ravikumar P. An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(4):966-975.
30. Hosking AM, Juhasz M, Atanaskova Mesinkovska N. Complementary and Alternative Treatments for Alopecia: A Comprehensive Review. *Skin Appendage Disord.* 2019;5(2):72–89.
31. Shi ZY, Zeng JZ, Wong AST. Chemical structures and pharmacological profiles of ginseng saponins. *Molecules.* 2019;24(13):2443.pii:E2443.
32. Kaushik R, Gupta D, Yadav R. ALOPECIA : HERBAL REMEDIES. *Int J Pharm Sci Res.*2011;2(7):1631-1637.
33. Cunha AP, Roque OR. Plantas Medicinais da Farmacopeia Portuguesa Constituintes, Controlo, Farmacologia e Utilização. 2ªedição.Lisboa:Fundação Calouste Gulbenkian;2011.p.60-64,71-75,110-113,329-333,494-497.
34. Kalwat JI. The Use of *Serenoa Repens* (Saw Palmetto) in Hair Care Products.*Biomed J Sci &Tech Res.*2019;13(1)
35. Murugusundram S. *Serenoa repens*: Does it have any role in the management of androgenetic alopecia? *J Cutan Aesthet Surg.* 2009;2(1):31-2.
36. Bone K, Mills S.Principles and Practice of Phytotherapy-Modern Herbal Medicine. 2 edition.Churchill Livingstone-Elsiever;2013.p804.

37. Chatterjee S, Agrawala SK. Saw palmetto (*Serenoa repens*) in androgenic alopecia- An effective phytotherapy. *Nat Prod Radiance*. 2003;2(6):302–5.
38. Aboulwafa MM, Youssef FS, Gad HA, Altyar AE, Al-Azizi MM, Ashour ML. A Comprehensive Insight on the Health Benefits and Phytoconstituents of *Camellia sinensis* and Recent Approaches for Its Quality Control. *Antioxidants*. 2019;8(10).pii:E455.
39. Prasanth MI, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C, Tencomnao T. A review of the role of green tea (*camellia sinensis*) in antiphotaging, stress resistance, neuroprotection, and autophagy. *Nutrients*. 2019;11(2).pii:E474.
40. Mahmood T, Akhtar N, Khan BA, Khan HMS, Saeed T. Outcomes of 3% green tea emulsion on skin sebum production in male volunteers. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010;10(3):260–4.
41. Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin Med*. 2010;5:13.
42. Shin S, Kim K, Lee MJ, Lee J, Choi S, Kim KS, et al. Epigallocatechin gallate-mediated alteration of the microrna expression profile in 5 α -dihydrotestosterone- Treated human dermal papilla cells. *Ann Dermatol*. 2016;28(3):327–34.
43. Liao S, Hiipakka RA. Selective Inhibition of Steroid 5 α -Reductase Isozymes by Tea Epicatechin-3-Gallate and Epigallocatechin-3-Gallate. *Biochem Biophys Res Commun*.1995;214(3):833–8.
44. Esfandiari A, Kelly AP. The effects of tea polyphenolic compounds on hair loss among rodents. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(8):1165–9.
45. Kwon OS, Han JH, Yoo HG, Chung JH, Cho KH, Eun HC, et al. Human hair growth enhancement in vitro by green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG). *Phytomedicine*. 2007;14(7–8):551–5.
46. Parisi OI, Scrivano L, Amone F, Malivindi R, Ruffo M, Vattimo AF, et al. Interconnected PolymerS TeChnology (IPSTiC): An effective approach for the modulation of 5 α -reductase activity in hair loss conditions. *J Funct Biomater*. 2018;9(3).pii:E44.

47. Yun TK. Brief introduction of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *J Korean Med Sci.* 2001;16(Suppl):S3-5.
48. Lee SM, Bae BS, Park HW, Ahn NG, Cho BG, Cho YL, et al. Characterization of Korean red ginseng (*Panax ginseng* Meyer): History, preparation method, and chemical composition. *J Ginseng Res.* 2015;39(4):384–91.
49. Park GH, Park KY, Cho HI, Lee SM, Han JS, Won CH, et al. Red ginseng extract promotes the hair growth in cultured human hair follicles. *J Med Food.* 2015;18(3):354–62.
50. Lee Y, Kim SN, Hong YD, Park BC, Na Y. *Panax ginseng* extract antagonizes the effect of DKK.1-induced catagen-like changes of hair follicles. *Int J Mol Med.* 2017;40(4):1194–1200.
51. Choi BY. Hair-growth potential of ginseng and its major metabolites: A review on its molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9).pii:E2703.
52. Begum A, Sandhya S, Ali SS, Vinod KR, Reddy S, Banji D. An in-depth review on the medicinal flora *Rosmarinus officinalis* (lamiaceae). *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2013;12(1):61–73.
53. Cunha AP, Ribeiro JA, Roque OR. Plantas aromáticas em Portugal- Caracterização e utilizações. 3ª edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2014.p75-77.
54. Grant P, Ramasamy S. An update on plant derived anti-androgens. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(2):497–502.
55. Kaur R, Kaur H, Dhindsa AS. *Glycyrrhiza glabra*: a phytopharmacological review. *Int J Pharm Sci Res.* 2013;4(7):2470–2477.
56. Saumendu DR, Raj KP, Suvakanta D, Jashabir C, Biswajit D. Hair Growth Stimulating Effect and Phytochemical Evaluation of Hydro-Alcoholic extract of *glycyrrhiza glabra*. *Glob J Res Med Plants Indig Med.* 2014;3(2):40–7.
57. Xia E, Deng G, Guo Y, Li H. Biological Activities of Polyphenols from Grapes. *Int J Mol Sci.* 2010 ;11(2):622–46.
58. Takahashi T, Kamiya T, Hasegawa A, Yokoo Y. Procyanidin oligomers selectively and intensively promote proliferation of mouse hair epithelial cells

in vitro and activate hair follicle growth in vivo. *J Invest Dermatol* .1999;112(3):310–6.

59. Cho YH, Lee SY, Jeong DW, Choi EJ, Kim YJ, Lee JG, et al. Effect of pumpkin seed oil on hair growth in men with androgenetic alopecia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014