



Pimentas amazônicas como novos ingredientes contra alopecia androgênica masculina

Douglas Emanuel Mota de Souza¹, Nádia Cristina Falcão Bucker², Márcia de Jesus Amazonas da Silva³, Emerson Lima⁴, Fernanda Guilhon-Simplicio⁵

Resumo

A alopecia androgênica é caracterizada por danos nos folículos por fatores fisiológicos e genéticos, causando queda de cabelo e pode ser um dos efeitos da testosterona no corpo masculino. Vários produtos farmacêuticos contendo produtos naturais foram formulados nas últimas décadas para o tratamento de alopecia e calvície. Nesse contexto, acredita-se que a Amazônia seja uma reserva gigantesca de alto potencial biotecnológico para a produção de novos ingredientes para esse mercado. Observando que alguns produtos que contêm espécies de *Capsicum* na composição afirmam ter efeitos benéficos na calvície, decidiu-se investigar as pimentas da Amazônia, até então usadas exclusivamente na culinária, tinham potencial para se tornar ingredientes alternativos para esses produtos. Os extratos orgânicos foram investigados quanto à composição química, citotoxicidade, atividade anti-inflamatória / antioxidante e anti-angiogênica. Ao final, foi elaborado um protótipo de shampoo com o extrato mais promissor, observando sua estabilidade de acordo com os critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O extrato denominado PAA1 apresentou perfil químico interessante, baixa citotoxicidade, capacidade de inibir a formação de óxido nítrico, não inibiu a formação de vasos sanguíneos em embriões de frango e mostrou compatibilidade físico-química com formulações de xampu. Assim, esse extrato é um candidato interessante para estudos adicionais sobre seu potencial como adjuvante no tratamento da alopecia androgênica masculina.

Palavras-Chave: calvície, alopecia, apoptose, vascularização.

Amazonian peppers as new ingredients against male androgen alopecia. Androgenic alopecia is characterized by follicles damage by physiological and genetic factors, causing hair loss, and may be one of the effects of testosterone on the male body. Various pharmaceuticals containing natural products have been formulated in recent decades for the treatment of alopecia and baldness. In this context, it is believed that the Amazon is a gigantic reserve of high biotechnological potential for the production of new ingredients for this market. Noting that some products containing *Capsicum* species in the composition claim to have beneficial effects on baldness, it was decided to investigate whether Amazonian peppers, until then exclusively used in cooking, have any potential to become alternative ingredients for these products. Organic extracts of Amazonian peppers were investigated for their chemical composition, cytotoxicity, anti-inflammatory / antioxidant and anti-angiogenic activity. At the end, a prototype of shampoo with the most promising extract was elaborated, observing its stability according to the criteria of the National

¹ Acadêmico Farmácia, UNINILTON LINS, Manaus, AM, Brasil douglas-12emanuel@hotmail.com

² Colaboradora, CPPN, INPA, Manaus, AM, Brasil nadiafarmaster@gmail.com

³ Colaboradora, FCF, UFAM, Manaus, AM, Brasil Marciajas24@gmail.com

⁴ Prof, FCF, UFAM, Manaus, AM, Brasil eslima75@gmail.com

⁵ Profa Adjunta, FCF, UFAM, Manaus, AM, Brasil fgsfarmaceutica@gmail.com



Ciências da Saúde

Health Surveillance Agency. The extract named PAA1 showed interesting chemical profile, low cytotoxicity, ability to inhibit nitric oxide formation, did not inhibit blood vessel formation in chicken embryos and showed physicochemical compatibility with shampoo formulations. Thus, this extract is an interesting candidate for further studies on its potential as an adjuvant in the treatment of male androgenic alopecia.

Keywords: Baldness, Alopecia, apoptosis, vascularization.

1. Introdução

A alopecia androgenética ocorre pela diminuição dos folículos capilares, caracterizando-se pela queda excessiva dos cabelos em uma determinada região do couro cabeludo, sem a reposição dos mesmos. A idade da fixação da doença geralmente é entre 30 e 40 anos, porém a queda de cabelo começa imediatamente na puberdade devido ao descontrole dos hormônios sexuais e continua progressivamente. Hormônios como a testosterona exercem muitos efeitos no corpo masculino. Na puberdade, ela é distribuída para todo o organismo onde irá trabalhar na mudança da massa corporal, voz, crescimento de pelos no corpo etc. Nos indivíduos com predisposição a calvície, a testosterona chega ao couro cabeludo e sofre ação da enzima 5 α -redutase e é convertida em di-hidrotestosterona, provocando a queda dos cabelos (RAO; SINHÁ, 2017).

Sabe-se ainda que o ânion superóxido está envolvido na perda de cabelo, interferindo com o óxido nítrico, que é indicado como um fator de crescimento capilar. Por causa disso, um papel importante foi atribuído à SOD (superóxido dismutase) no controle da fase anágena e seu uso na alopecia por aplicação local (ALONSO; ANESINI, 2017). Portanto, a calvície masculina é considerada uma manifestação fisiológica e acontece em indivíduos geneticamente predispostos com genes ainda desconhecidos. (SALMAN A, et al 2017). A queda dos cabelos não provoca consequências na saúde física do indivíduo, porém pode trazer inúmeros

impactos psicossociais (PETROSKI, et al., 2012).

O mercado brasileiro de produtos masculinos é o segundo maior do mundo, atrás apenas dos Estados Unidos. Os produtos masculinos representam mais de 10% do consumo total de produtos de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (HPPC) no país e com aspiração de se tornarem os líderes de consumo em 2019 (BASILIO, 2017). A previsão da agência é que até 2021 a América Latina lidere o crescimento global do segmento, e o ritmo de expansão do Brasil será acima da média da região (EUROMONITOR, 2018). Esse resultado se deve à mudança de comportamento do consumidor brasileiro em relação aos cuidados pessoais. Pesquisas mostram que o interesse do brasileiro por produtos específicos para suas necessidades vem aumentando rapidamente, impulsionado pela facilidade em obter informações: segundo pesquisa realizada pela Minds&Hearts, em 2016, com 414 brasileiros de 16 a 59 anos, 45% dos entrevistados disseram que buscam frequentemente informações sobre cosméticos e tratamentos masculinos na internet ou em outros meios (SEBRAE; ABIHPEC, 2019).

De acordo com estudos de 2018, os produtos que lideraram a intenção de uso são perfumes (65%), xampus e condicionadores (63%) e cuidado com a barba (40%) (MONITOR MERCANTI, 2019). No próximo período de 12 meses, entre as novidades que pretendem experimentar, estão limpeza de pele (20%), cremes anti-idade (18%), cuidados especiais com o rosto (17%), vitaminas para aplicação na pele (17%), cuidados com dentes (16%) e

Ciências da Saúde

mãos e pés (16%) (SEBRAE; ABIHPEC, 2019). Além disso, os homens estão mais exigentes. Eles sabem que sua pele e seu cabelo, por exemplo, têm necessidades diferentes das demonstradas por mulheres. Assim, procuram marcas que ofereçam produtos específicos (SEBRAE; ABIHPEC, 2019).

A ascensão da estética masculina nos últimos 10 anos fomentou o surgimento de produtos que possam interferir na queda de cabelo e promover o crescimento capilar, como também o crescimento de barba, preferencialmente utilizando princípios ativos extraídos da natureza, uma tendência crescente na indústria de cosméticos, visto que podem agregar funcionalidade e apelo comercial aos produtos (MONTERIO et al., 2017). Já são encontrados no mercado produtos contendo extrato de pimenta (*Capsicum* spp.) para o tratamento da calvície, visto que existem evidências significativas dos efeitos benéficos da capsaicina, alcaloide que é o principal marcador químico dessas espécies, no crescimento capilar, inclusive quando aplicada topicamente (HOSKING et al. 2018).

Nesse contexto, acredita-se que a Amazônia é uma gigantesca reserva de alto potencial biotecnológico para a produção de novos ingredientes para esse mercado, incluindo variedades de pimenta só encontradas nessa região. Não obstante, a maior parte desse potencial permanece desconhecido, devendo ser incentivados projetos que busquem desenvolver novos produtos com insumos desse bioma. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi investigar se duas das variedades de *Capsicum* populares no Estado do Amazonas têm potencial como ingrediente de formulações contra alopecia androgênica.

2. Material e Método

2.1. Obtenção e preparação da matéria-prima vegetal

Os frutos das duas variedades de *Capsicum chinense* Jacquin., nomeadas PAA e PAB neste trabalho, foram adquiridos com um produtor local no município de Presidente Figueiredo, Amazonas, Brasil. Durante a coleta, foi observado o estágio de maturação e integridade das pimentas, certificando-se que todas estavam maduras, saudáveis e sem danos aparentes. As amostras foram armazenadas, identificadas e submetidas a processos de assepsia para posterior extração.

2.2. Preparação dos extratos

Os extratos orgânicos foram obtidos a quente até o esgotamento do material vegetal. Os extratos foram filtrados e concentrados em rotaevaporador e o volume residual do solvente foi eliminado à temperatura ambiente, em capela de exaustão. Após secagem completa, os extratos seguiram para local ao abrigo da luz afim de preservá-los e sob refrigeração, até a utilização (SIMÕES et al., 2017). Foram obtidos três extratos de cada espécie, nomeados PAA1, PAA2 e PAA3 e PAB1, PAB2 e PAB3.

2.3. Desreplicação dos extratos

2.3.1. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Foi utilizada a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para identificar as principais substâncias contidas nos extratos, estabelecendo seu perfil químico prévio (COLLINS et al., 2006). utilizou-se um cromatógrafo líquido Shimadzu modelo Lc-20AT prominence, degaseificador DGU-20AS, injetor automático de amostras SIL-20A HT, comunicador de módulos CBM-20, detector de arranjo de diodos SPD-M20A e software LcSolutions. Empregou-se uma coluna Luna 5u C18(2) 100 A 250x4,6 mm (Phenomenex), e acetonitrila (B) e água acidificada com 0,1% de ácido fórmico

Ciências da Saúde

(A) como fase móvel, a 0,8 mL/min em corrida de 25 minutos, no seguinte gradiente: de 60 a 100 % de B em 10 minutos, mantendo por 2 minutos; de 100 a 60 % de B em oito minutos, mantendo por mais 5 minutos e encerrando a corrida.

Pesou-se 0,10 g das substâncias padrões (ácido caféico, ácido *p*-cumárico, ácido gálico, capsaicina e di-hidrocapsaicina, escopoletina, kaempferol, naringenina, quercetina e rutina) e solubilizou-se em 1 ml de solvente (500ul de Acetonitrila + 500ul de Metanol). Em seguida, foram aplicados em vials 400ul de solvente e 400ul da solução padrão e monitorados a 254 nm. As amostras foram preparadas de forma semelhante aos padrões, usando 0,10 g dos extratos solubilizados em 1 ml de solvente (acetoneitrila ou metanol) e distribuídos em vials. Todos os experimentos foram feitos em triplicata.

2.3.2. Espectrometria de massa

As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas em *tandem* com ionização por eletronebulização (UHPLC-ESI-MS/MS), utilizando um cromatógrafo líquido acoplado a um espectrômetro de massa com um analisador de massa do tipo triplo quadrupolo (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA).

As separações cromatográficas foram realizadas em uma coluna de Kinetex C18 de 30 x 4,6 mm, com partículas de 2,6 µm e tamanho de poro de 100 Å (Phenomenex, Torrance, EUA), utilizando uma fase móvel binária. O solvente A foi água ultrapura e o solvente B foi metanol. Uma eluição em gradiente a 28 °C foi realizada como se segue: 0-3 minutos, 58 % B; 3-7 minutos, 58-100 % a um fluxo de 0,4 mL / minutos. A temperatura do auto-amostrador foi mantida a 15 °C e o volume de injeção foi de 2 µL.

A ionização ocorreu por electropulverização em modo negativo.

Os espectros de massa foram adquiridos em m/z de 50 a 1000, e os espectros de massa em *tandem* realizados por dissociação induzida por colisão de íons precursores previamente isolados no sistema triplo quadrupolo. Utilizou-se argônio como gás de colisão. Os parâmetros de ionização foram: tensão capilar -4,5 kV, tensão do cone 5 V, gás de bainha 25 arb, gás auxiliar 5 arb. As energias de colisão foram aplicadas como uma rampa crescente de 2 a 50 eV. Em seguida, os dados espectrais obtidos foram interpretados manualmente por comparação com dados da literatura.

2.4. Viabilidade celular/ citotoxicidade

O ensaio do Alamar Blue® foi realizado conforme metodologia descrita por Ahmed et al. (1994), em microplaca de 96 poços, utilizando as linhagens não-tumorais (MRC-5). As células foram transferidas para microplacas de 96 poços na densidade 0,5x10⁴ células por poço, e permaneceram em estufa a 37°C com 5% de CO₂. Após 24 horas, as células receberam o tratamento com as substâncias na concentração de 20 µM. Como controle negativo foi utilizado o dimetilsulfóxido (DMSO) (0,1%), e como controle positivo a Doxorrubicina na concentração de 5,0 µM. O período de tratamento foi de 72 horas, com a placa mantida em estufa a 37°C com 5% de CO₂. Após esse período foi adicionado 10 µL do Alamar blue (0,02%), posteriormente foi feita a leitura das placas em leitor de microplaca, nos comprimentos de onda de excitação de 530 nm e emissão de 590 nm.

2.5. Liberação de NO[•] por macrófagos ativados

Os macrófagos murinos J774 foram plaqueados na densidade 1 X 10⁶ células/mL em placas de 96 poços seguindo-se adesão por 24 horas a 37 °C, em 5 % de CO₂. Após aderência, o meio foi retirado e adicionado o meio de cultivo RPMI 1640 com 1 % de soro fetal

Ciências da Saúde

bovino com volume de 100 µL/poço. As células foram estimuladas pela adição de lipopolissacarídeo (LPS) e tratadas juntamente com os extratos na concentração de 50 µg/mL. Como controle negativo utilizou-se somente o meio de cultura. Em seguida, as células foram incubadas por 24 horas a 37 °C, 5 % de CO₂, e o sobrenadante celular foi coletado para a análise de nitrito.

Para a determinação da produção de NO•, 100 µL do sobrenadante celular foi submetido à reação com igual volume do reagente de Griess, que foi preparado utilizando soluções estoques de cloreto de naffletilenodiamina (0,1%) dissolvido em ácido fosfórico 5% e de sulfanilamida a 1% dissolvida em ácido fosfórico 5%, que foram adicionadas na proporção 1:1. Após o período de incubação de 10 minutos, fez-se a leitura da absorbância a 560 nm. O cálculo das concentrações de NO• foi feito indiretamente por medição do NO₂• (forma oxidada do NO•, mais estável) presente no sobrenadante, com base em curvas-padrão utilizando diferentes concentrações de nitrato de sódio (15 µM até 1000 µM) (VERMA et al., 2012).

2.6. Atividade anti-angiogênica

Ovos de galinha fertilizados foram incubados em uma incubadora automática e digital Chocmaster®, na posição horizontal, à temperatura de 37,5°C e sob umidade relativa do ar de 33%. Após 48 h, uma pequena janela de 5 mm de diâmetro foi aberta na casca, na região onde se localiza a câmara de ar do ovo e assim, uma quantidade de cerca de 3 mL de clara foi retirada a fim de se evitar a aderência dos embriões nas membranas ovulares. Em seguida, outra janela, agora com cerca de 15 mm de diâmetro foi aberta na região do ovo posicionada acima da região da membrana corioalantóica dos embriões. As janelas foram fechadas com fita isolante para minimizar a perda de umidade. Os embriões foram incubados

por mais 72 h, quando um disco de metilcelulose (1,5%) embebido com 10 µL de extratos nas concentrações de 1000 µg/mL, 500 µg/mL e 100 µg/mL diluídos com álcool etílico foram implantados sobre os vasos sanguíneos no terço externo da membrana corioalantóica. O orifício foi novamente fechado e a incubação prosseguiu por mais 48 h. A fita foi retirada e os dados referentes ao desenvolvimento embrionário e vascular na região de implantação do disco foram registrados com uma câmera fotográfica com aumento de 20x, e as imagens foram utilizadas para contagem de vasos sanguíneos que interceptam o disco e vasos presentes na vizinhança em uma área de 0,9 cm². Os resultados foram expressos como percentual de vasos ± desvio-padrão.

2.7. Desenvolvimento do Protótipo

Formulação de xampu contendo o extrato mais ativo foi manipulada de acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2012), a qual foi analisada pelo teste de estabilidade acelerada recomendado pelo Guia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para estabilidade de Produtos Cosméticos (BRASIL, 2004).

3. Resultados e Discussão

Os rendimentos dos extratos de MRP e PCH nos solventes diclorometano e acetato de etila foram, respectivamente: 14,9 g, 18,61 g, 27,90 g e 14 g. Não foi possível calcular fidedignamente o rendimento final dos extratos metanólicos por problemas na secagem dos mesmos. Analisando-se os cromatogramas obtidos por CLAE, não foi possível afirmar, inequivocamente, a presença das substâncias pesquisadas, uma vez que o sistema cromatográfico precisaria de otimização. Sendo assim, deu-se preferência à realização de uma segunda técnica, a espectrometria de massas, que permitiria comparar os picos de íon molecular com dados da literatura.

Ciências da Saúde

Com essa técnica foi possível identificar algumas substâncias nos extratos, como mostra o quadro 2, onde estão listadas

somente as substâncias com algum interesse farmacológico.

Quadro 2. Substâncias identificadas nos extratos com base na comparação dos íons moleculares com dados da literatura.

Amostra	Modo negativo			Modo positivo		
	TR	m/z	Substância	TR	m/z	Substância
PAA1	0,99	255	Pinocembrina	5,61	115,98	Capsaicina D3
		328,92	Capsaicina		180,81	Ácido caféico
					306,85	Capsaicina
PAA3	2,97	190,87	Escopoletina	----	----	----
PAB1	----	----	----	6,97	305,98	Capsaicina
PAB2	2,47	166,87	Ácido vanílico	6,04	180,76	Ácido caféico
					305,87	Capsaicina
PAB3	----	----	----	5,18	140,96	Capsaicina D3
					197,91	Galato de etila

TR: tempo de retenção em minutos. Nenhuma substância foi identificada no extrato PAA2.

Nenhuma das amostras apresentou citotoxicidade frente a fibroblastos humanos MRC-5, o que sugeriu relativa segurança e permitiu realizar o ensaio de inibição da formação do óxido nítrico por macrófagos ativados por LPS. Nesse teste, os extratos PAA1 e PAA2 apresentaram interessante capacidade de inibição da formação do óxido nítrico, sendo considerados os mais ativos.

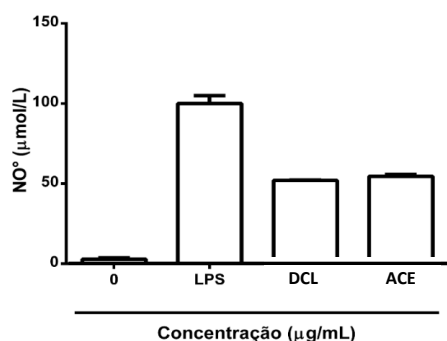


Figura 1. Efeito dos extratos PAA1 e PAA2 na produção de óxido nítrico por macrófagos ativados.

Um dos principais fatores relacionados a alopecia é a apoptose nos folículos capilares. Em paralelo, há muito é sabido o papel do óxido nítrico, um radical com diversas atividades fisiológicas no organismo humano, como mediador da apoptose celular. Nesse sentido, muitos

produtos anti-alopecia têm focado no mecanismo antioxidante para inibir a apoptose (MARTINEZ-JACOBO et al., 2018; SNYDER et al., 2009). Sendo assim, as atividades apresentadas PAA são interessantes e podem indicar um potencial anti-alopecia.

Observando-se os resultados, os extratos PAA1 e PAA2 foram os mais promissores. Na mais baixa concentração testada (100 µg/mL), causaram poucos danos na vascularização dos embriões, embora ainda seja preciso investigar se concentrações ainda menores teriam o efeito pró-angiogênico desejado. Os dois extratos também foram os mais promissores no teste de inibição do óxido nítrico. Contudo, levando em consideração o perfil químico, foi possível identificar substâncias apenas no extrato PAA1. Capsaicina é um conhecido marcador químico de pimentas e, entre outras atividades, estudos clínicos têm mostrado sua eficácia como tratamento auxiliar da alopecia androgênica, e sugere-se que ela atue bloqueando a inibição do crescimento capilar (LEE & LEE, 2017; PATOWARY et al, 2017). Por sua vez, a pinocembrina é um flavonoide com interessantes atividades

antioxidante e anti-inflamatória (RASUL et al. 2013). Dessa forma, o PAA1 foi

selecionado para ser incorporado em um protótipo de xanpu.

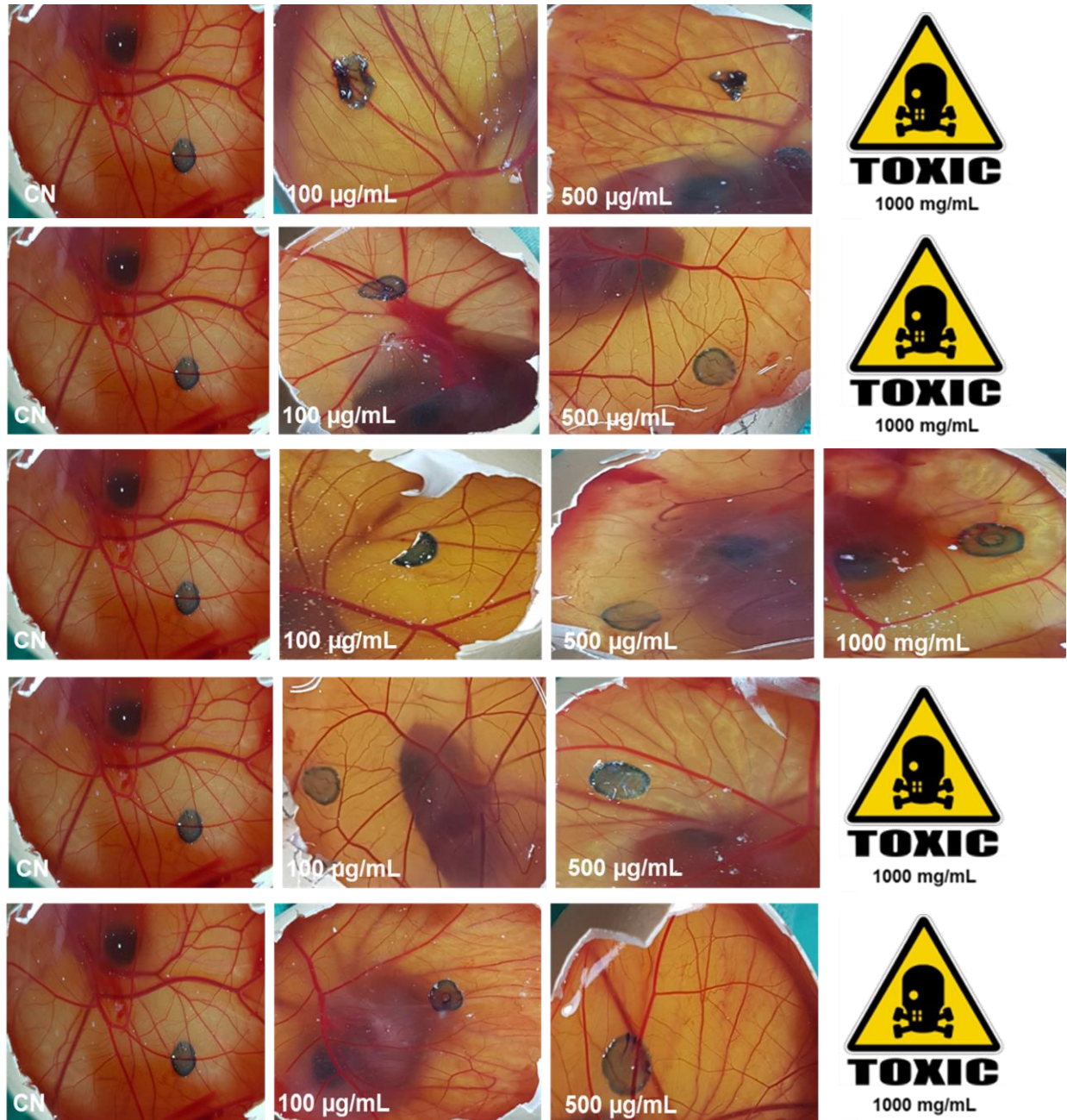


Figura 2. Efeito dos extratos de pimentas amazônicas na vascularização de ovos de galinha fertilizados. Sequência das linhas, de cima para baixo: PAA1, PAA2, PAB1, PAB2 e PAB3. CN: controle negativo. Todas as concentrações de PAA3 foram tóxicas.

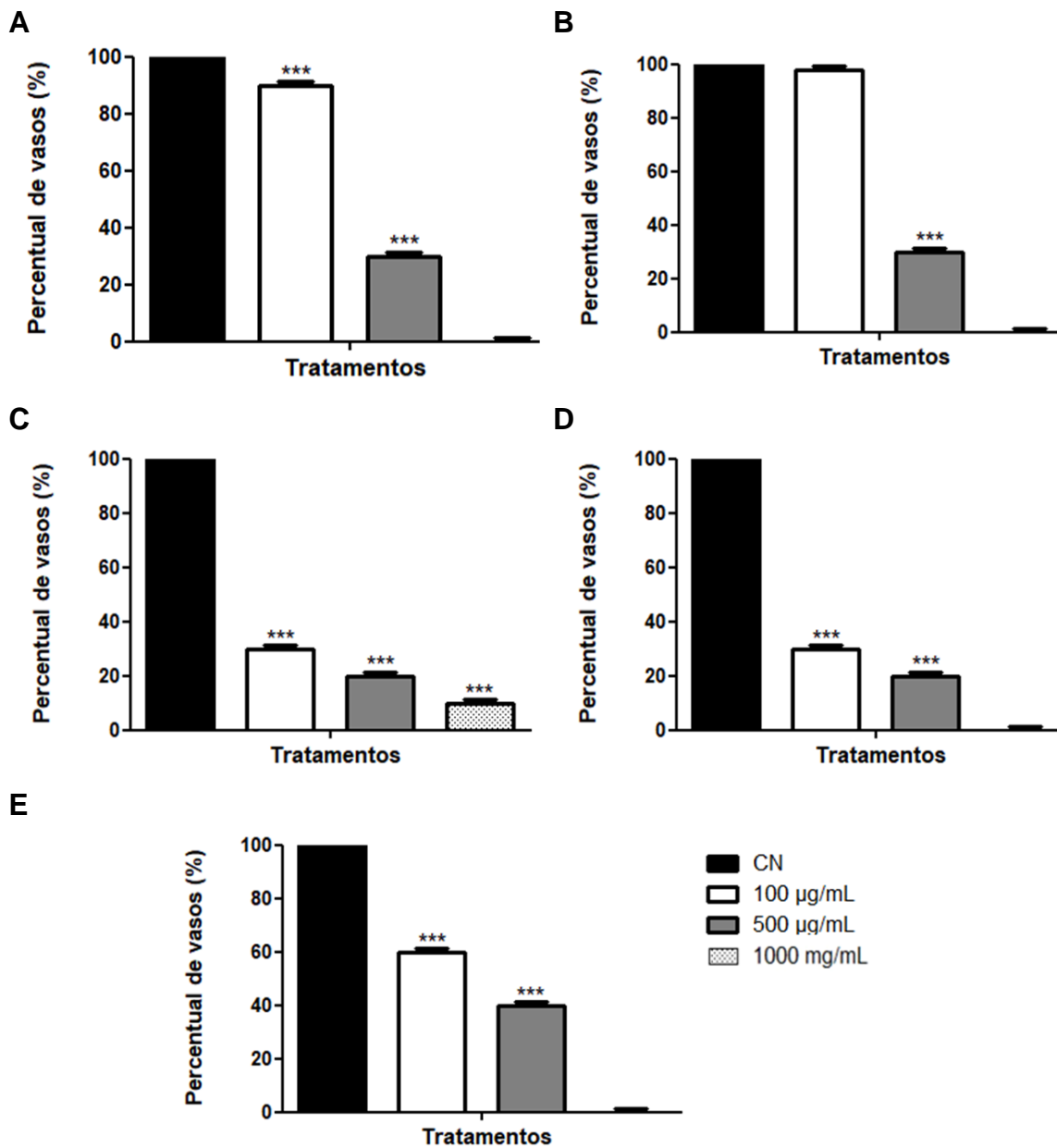


Figura 2. Atividade anti-angiogênica dos extratos de pimentas amazônicas. Sequências das letras: PAA1, PAA2, PAB1, PAB2 e PAB3. CN: controle negativo. Todas as concentrações de PAA3 foram tóxicas. . n=3. *** $p < 0,001$ versus controle negativo.

A base do xampu foi elaborada conforme instruções Farmacopeia Brasileira e o extrato foi incorporado na concentração de 100 µg/mL. Ajustou-se o pH da formulação para 7 com ácido cítrico. Deixou-se descansar por um dia para a retirada das bolhas. No dia seguinte colocou-se 100 ml da formulação em um cálice. Pesou-se a

quantidade necessária da amostra, colocou-se em um gral e misturou-se gradualmente com a formulação a ponto de homogeneizar por completo. Transferiu-se a amostra do gral para o cálice e homogeneizou com a formulação completa. O protótipo se demonstrou estável (não formou fases)

Ciências da Saúde

durante a preparação e adição do extrato.

A formulação foi armazenada em potes de vidro para verificar estabilidade. O teste de estabilidade foi observado em um período de 24h, 48h, 72h, 15 dias e 30 dias, em temperatura ambiente, em estufa (50 °C) e sob refrigeração (-10°C). Duas amostras foram para o congelador, duas amostras foram para a estufa e duas

foram para temperatura ambiente. As características organolépticas das amostras mantiveram-se sem alterações durante todo o período de análise. O pH também não foi alterado com o tempo, o que demonstra que não houve alterações químicas na formulação. A amostra submetida a congelamento retornou ao aspecto inicial após alguns minutos em temperatura ambiente.



Figura 3. Protótipo de xampu contendo o extrato PAA1 após 25 dias de observação no teste de estabilidade acelerada. A: temperatura ambiente, estufa (50°C) e congelador (-10°C), respectivamente. B: mesmas amostras após alguns minutos em temperatura ambiente.

4. Conclusão

Entre as amostras testadas, o extrato PAA1 apresentou interessante perfil químico, com moléculas potencialmente ativas contra alopecia, não foi citotóxico para células humanas, mostrou capacidade de inibição da formação de óxido nítrico, um importante mediador de apoptose, não inibiu a formação de vasos sanguíneos em embriões de galinha e apresentou compatibilidade físico-química com formulações de xampu. Sendo assim, esse extrato é um interessante candidato para a continuidade de estudos sobre seu potencial como adjuvante no tratamento da alopecia androgênica masculina.

5. Agradecimentos

Às Mestras Tallita Machado e Janaína Nogueira pelo treinamento para uso do cromatógrafo. À *startup* EORA Fitocosméticos, Universidade Federal do Amazonas, os laboratórios FITOPHAR e BIOPHAR da FCF-UFAM pela estrutura e

oportunidade na iniciação científica e tecnológica.

6. Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

7. Referências

ABIHPEC, Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos; SEBRAE. CADERNO DE TENDENCIA 2019/2020. Disponível em: <http://www.sebrae.com.br/Sebrae/Portal20Sebrae/Anexos/CADERNO20DE20TENDENCIAS202019-202020Sebrae20Abihpec20vs20final.pdf>. Acesso em: 21/02/2019.

ALONSO, M. R.; ANESINI, C. Clinical evidence of increase in hair growth and decrease in hair loss without adverse reactions promoted by the



Ciências da Saúde

commercial lotion ECOHAIR®. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 30, p. 46–54, 2017.

BASILIO, João Carlos. Mercado masculino de HPPC segue em crescimento. Disponível em <<https://abihpec.org.br/release/mercado-masculino-de-hppc-segue-em-crescimento/>>. Acesso em 01/05/2018

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2 ed. Brasília: ANVISA, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**, v. 1, 2004.

COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Fundamentos de cromatografia**. Campinas: Editora da Unicamp, 2006. 456p

EURO MONITOR. Disponível em: <<https://www.euromonitor.com/beauty-and-personal-care-in-brazil/report>>. Acesso em 23/02/2019.

MARTINEZ-JACOBO, L. et al. Evaluation of the expression of genes associated with inflammation and apoptosis in androgenetic alopecia by targeted RNA-seq. **Skin Appendage Disorders**, v. 4, p. 268-273, 2018.

MONITOR MERCANTI. Disponível em: <[https://monitordigital.com.br/perfumes-e-](https://monitordigital.com.br/perfumes-e-xampus-s-o-os-cosm-ticos-mais-vendidos-para-homens)

xampus-s-o-os-cosm-ticos-mais-vendidos-para-homens>. Acesso em 21/02/2019.

MONTERIO, C. R. M. et al. O marketing verde e o processo de decisão de compra de consumidores Natura no município de Patos- PB. **Revista Brasileira de Gestão Ambiental**, v. 11, n. 1, p. 49-56, 2017.

PETROSKI, E. L.; PELEGRINI, A.; GLANER, M. F. Motivos e prevalência de insatisfação com a imagem corporal em adolescentes. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 4, p. 1071-1077, 2012.

RASUL, A. et al. Pinocembrin: a novel natural compound with versatile pharmacological and biological activities. **BioMed Research International**, v. 2013, n. ID 379850, p. 1-9, 2013.

SALMAN A, et al. Alopecia universalis unresponsive to treatment with tofacitinib: report of a case with a brief review of the literature. **Dermatology Online Journal**, v. 23, n. 7 | July 2017 DOJ 23 (7): 15.

SIMÕES, C. M. O., et al. (Org.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SNYDER, C. M. et al. Nitric oxide induces cell death by regulating anti-apoptotic bcl-2 family members. **Plos One**, v. 4, n. 9, p. 1-14, 2009.

VERMA, N. et al. Anti-inflammatory effects of shea butter through inhibition of iNOS, COX-2, and cytokines via the Nf-Kb pathway in LPS-activated J774 macrophage cells. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2012