



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ

Departamento de Farmácia

Programa de Pós-Graduação em Ciências-Farmacêuticas



SHARIZE BETONI GALENDE

**O USO DE PLANTAS MEDICINAIS COM ATIVIDADES DE CRESCIMENTO
CAPILAR PARA ALOPECIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESCOPO SOBRE
ASPECTOS METODOLÓGICOS DE ESTUDOS *IN VIVO***

MARINGÁ

2023

SHARIZE BETONI GALENDE

**O USO DE PLANTAS MEDICINAIS COM ATIVIDADES DE CRESCIMENTO
CAPILAR PARA ALOPECIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESCOPO SOBRE
ASPECTOS METODOLÓGICOS DE ESTUDOS *IN VIVO***

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos Biologicamente Ativos), da Universidade Estadual de Maringá, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. João Carlos Palazzo de Mello

MARINGÁ

2023

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

| | |
|-------|---|
| G153u | <p>Galende, Sharize Betoni</p> <p>O uso de plantas medicinais com atividades de crescimento capilar para alopecia : uma revisão sistemática de escopo sobre aspectos metodológicos de estudos <i>in vivo</i> / Sharize Betoni Galende. – Maringá, PR, 2023. 103 f.: il. color., tabs.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. João Carlos Palazzo de Mello. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2023.</p> <p>1. Farmacognosia. 2. Plantas medicinais. 3. Alopecia. 4. Produtos naturais. I. Mello, João Carlos Palazzo de, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. III. Título.</p> <p>CDD 23.ed. 615.321</p> |
|-------|---|

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE PESQUISA OU ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Sharize Betoni Galende

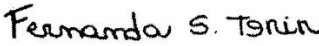
**O USO DE PLANTAS MEDICINAIS COM ATIVIDADE DE CRESCIMENTO CAPILAR
PARA ALOPECIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESCOPO SOBRE ASPECTOS
METODOLÓGICOS DE ESTUDOS *IN VIVO***

151ª Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Maringá como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 31 de outubro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

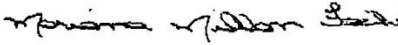

Dr. João Carlos Palazzo de Mello
Universidade Estadual de Maringá



Dra. Fernanda Stumpf Tonin
Instituto Politécnico de Lisboa

Documento assinado digitalmente
gov.br LEILA LARISA MEDEIROS MARQUES
Data: 03/11/2023 18:16:02-0300
Verifique em <https://validar.id.gov.br>

Dra. Leila Larisa Medeiros Marques
Universidade Tecnológica Federal do Paraná



Dra. Mariana Millan Fachi
Universidade Federal do Paraná


Dra. Raquel Isolani Luvizotto
Universidade Estadual de Maringá

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Biologia Farmacêutica (PALAFITO), bloco T22, na Universidade Estadual de Maringá, Maringá – PR, Brasil, sob supervisão do Professor Dr. João Carlos Palazzo de Mello.

Partes deste trabalho foram apresentadas nos seguintes eventos:

GALENDE, S. B.; PAULA, M.N.; ARAÚJO, D.C.M.; CHIERRITO, D.; MELLO, J.C.P. *In vivo* experimental studies and histological analysis: methodological aspects. III Annual Meeting of the Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Universidade Estadual de Maringá, 2021.

GALENDE, S. B.; PAULA, M.N.; ARAÚJO, D.C.M.; CHIERRITO, D.; MELLO, J.C.P. Hair growth analysis in experimental studies with rats: methodological aspects. II Congresso Brasileiro de Ciências Farmacêuticas. Foz do Iguaçu, 2022.

GALENDE, S. B.; PAULA, M.N.; ARAÚJO, D.C.M.; CHIERRITO, D.; MELLO, J.C.P. “*In vivo* experimental studies and alopecia: molecular biology analysis”. IV International Meeting of Pharmaceutical Sciences, Maringá, 2022.

A Deus,

À minha mãe pelo amor, cuidado e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida, por seu cuidado e amor incondicional em todos os momentos de minha vida.

A minha mãe, por todo amor, cuidado, provisão e constante apoio que me têm dado ao longo da vida.

Ao professor João, por me aceitar em seu laboratório, pela orientação, pelas boas conversas, conselhos, ensinamentos e apoio. Muito obrigada!

Agradeço as minhas queridas amigas Patrícia e Rose pelo apoio constante, por sempre acreditarem mim, pelas orações, amor, carinho e amizade.

Agradeço a Mariana M. Fachi por toda atenção, sempre disposta a ajudar e todo carinho.

Agradeço a Mariana N. de Paula por todo carinho, jamais esquecerei aquele abraço num dia tão difícil.

Agradeço a todos do Laboratório Palafito, pela ajuda e amizade.

À querida Helena, pelo carinho, conversas e disposição em ajudar.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Maringá.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, por todo o conhecimento compartilhado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

E a todos que direta ou indiretamente me ajudaram a vencer este desafio, os meus sinceros agradecimentos!

"A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original." - Albert
Einstein

BIOGRAFIA



Sharize Betoni Galende é farmacêutica bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá. Durante o período da graduação, participou do Programa de Iniciação Científica no laboratório de Farmacologia Endócrina e de outros projetos de ensino, pesquisa e extensão, formando-se em 2003. No mesmo ano, ingressou no mestrado em Ciências Farmacêuticas na mesma Universidade, o qual concluiu no ano de 2005, sob supervisão do Prof. Dr. Roberto Barbosa Bazotte. Em 2005, começou como docente do Centro Universitário Ingá - Uningá, permanecendo até o ano de 2017. No segundo semestre deste mesmo ano iniciou o doutorado em Ciências Farmacêuticas sob supervisão do Prof. Dr. João Carlos Palazzo de Mello. Participou de disciplinas, cursos, eventos nacionais e internacionais com apresentação de trabalhos.

GALENDE, S.B., 2023. O uso de plantas medicinais com atividade de crescimento capilar para alopecia: uma revisão sistemática de escopo sobre aspectos metodológicos de estudos *in vivo*. Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Maringá. 103p.

RESUMO

A perda de cabelo ou alopecia é uma condição, com um impacto significativo na qualidade de vida das pessoas acometidas, sendo usualmente tratado por dermatologistas. Nos últimos anos, tem-se evidenciado o aumento em pesquisas com compostos a base de plantas para o desenvolvimento de tratamentos cada vez mais eficazes e com menor toxicidade e efeitos adversos para manejo da alopecia. O objetivo deste estudo foi mapear os aspectos metodológicos dos estudos experimentais *in vivo* para avaliar espécies vegetais com atividade de crescimento capilar por meio de uma revisão sistemática de escopo. Esta revisão foi conduzida seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e *Instituto Joana Briggs*, com registro Open Science Framework (OSF) doi: 10.17605/OSF.IO/Z5VQG. Para isso, uma busca sistemática foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, e complementada pela busca manual nas referências dos artigos incluídos. Estudos experimentais *in vivo* que avaliaram o crescimento capilar utilizando extratos, frações, óleos ou compostos isolados de espécies vegetais foram incluídos. Inicialmente foram identificados 1.250 estudos, dos quais 268 foram incluídos para leitura na íntegra e 175 incluídos para síntese qualitativa. Destes, 128 estudos utilizaram camundongos, 37 ratos, 10 coelhos, um estudo porquinho-da-índia e um utilizou ovelha como modelo animal. Os métodos mapeados nos estudos para avaliar a atividade de crescimento capilar foram: análise de crescimento capilar (n=165; 94,29%), análise histológica (n=107; 61,14%), imunohistoquímica (n=34; 19,43%), análise de expressão gênica (n =24; 13,71), Western blot (n=19; 10,86%), ensaio imunoenzimático (n=8; 4,57%) e análise bioquímica (n=2; 1,14%). Os estudos avaliaram espécies vegetais (n=166; 94,86%), algas (n=11; 6,29%) ou substâncias isoladas (n=31; 17,71%). Foram identificadas 152 espécies de plantas diferentes e 37 substâncias isoladas. Observamos que vários estudos não foram claros ou não relataram todas as informações necessárias sobre os métodos e resultados da análise, não permitindo a comparação dos dados. Deste modo, com base nas informações relatadas nos estudos incluídos em nossa revisão, elaboramos um *checklist* a ser preenchido pelos autores.

Esta é a primeira revisão sistemática de escopo sobre aspectos metodológicos da atividade de crescimento capilar *in vivo*. O *checklist* que elaboramos visa padronizar a condução e o relato de estudos nesta área, facilitar a interpretação dos dados pelos leitores, garantir melhor qualidade das evidências, permitindo assim a comparação e reprodutibilidade dos dados.

Palavras-chave: Calvície, plantas medicinais, produtos naturais, modelos animais, métodos

GALENDE, S.B., 2023. The use of plants with hair growth activity for alopecia: a systematic scoping review on studies' methodological aspects. PhD Thesis, Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, State University of Maringá. 103p.

ABSTRACT

Hair loss or alopecia is a condition, with a significant impact on the quality of life of those affected, and is usually treated by dermatologists. In recent years, there has been an increase in research into plant-based compounds for the development of increasingly effective treatments with lower toxicity and adverse effects for the management of alopecia. The objective of this study was to map the methodological aspects of *in vivo* experimental studies to evaluate plant species with hair growth activity through a systematic scoping review. This review was conducted following the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and Instituto Joana Briggs, with registration Open Science Framework (OSF) doi: 10.17605/OSF.IO/Z5VQG. For this, a systematic search was carried out in the electronic databases PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, and complemented by a manual search in the references of the included articles. *In vivo* experimental studies that evaluated hair growth using extracts, fractions, oils or compounds isolated from plant species were included. Initially, 1,250 studies were identified, of which 268 were included for full reading and 175 included for qualitative synthesis. Of these, 128 studies used mice, 37 rats, 10 rabbits, one study used guinea pigs and one used sheep as an animal model. The methods mapped in the studies to evaluate hair growth activity were: hair growth analysis (n=165; 94.29%), histological analysis (n=107; 61.14%), immunohistochemistry (n=34; 19, 43%), gene expression analysis (n =24; 13.71), Western blot (n=19; 10.86%), enzyme immunoassay (n=8; 4.57%) and biochemical analysis (n=2 ; 1.14%). The studies evaluated plant species (n=166; 94.86%), algae (n=11; 6.29%) or isolated substances (n=31; 17.71%). 152 different plant species and 37 isolated substances were identified. We observed that several studies were not clear or did not report all the necessary information about the methods and results of the analysis, not allowing data comparison. Therefore, based on the information reported in the studies included in our review, we created a checklist to be completed by the authors. This is the first systematic scoping review on methodological aspects of *in vivo* hair growth activity. The checklist we created aims to standardize the conduct and

reporting of studies in this area, facilitate the interpretation of data by readers, guarantee better quality of evidence, thus allowing comparison and reproducibility of data.

Keywords: Baldness, medicinal plants, natural products, animal models, methods

LISTA DE FIGURAS

| Figura | Pagina |
|--|---------------|
| 1 Folículo piloso | 22 |
| 2 Quadro clínico (a) e tricoscópico (b) de um caso de AAG feminina; Quadro clínico (c) e tricoscópico (d) de um caso de AAG masculino | 26 |
| 3 Manifestações clínicas da alopecia areata. a) uma típica “placa” redonda de perda de cabelo de AA com aparência normal da superfície da pele; b) múltiplas manchas de queda de cabelo; c) padrão reticulado de AA; d) ofíase; e) sisaípho; f) alopecia universal; g) alopecia difusa aguda e total; h) Síndrome de Maria Antonieta (“envelhecimento noturno”)..... | 29 |

LISTA DE TABELAS

| Tabela | | Pagina |
|---------------|--|---------------|
| 1 | Principais tipos de alopecia, sua etiologia e tratamento prescrito. | 24 |
| 2 | Formas clínicas da alopecia areata..... | 28 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - Alopecia areata

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

anti-TPO - Anticorpos antiperoxidase tireoidiana

FAN - Fator antinuclear

ISI - Institute for Scientific Information

NCBI - National Center for Biotechnology Information

PCC - População, Conceito e Contexto

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

TSH - Hormônio tireoestimulante

VDRL - Pesquisa Laboratorial de Doença Venérea

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 19 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 21 |
| 2.1. FOLÍCULO PILOSO E O CRESCIMENTO DE PELOS..... | 21 |
| 2.2. ALOPECIAS | 23 |
| 2.2.1. Alopecia androgenética..... | 25 |
| 2.2.2. Alopecia areata..... | 27 |
| 2.2.3. Impacto Social da Alopecia..... | 29 |
| 2.3. ESPÉCIES VEGETAIS NO TRATAMENTO DA ALOPECIA | 30 |
| 2.4. SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS | 32 |
| 2.4.1. Revisão Sistemática | 33 |
| 2.4.2. Revisão de Escopo | 35 |
| 3. OBJETIVOS | 39 |
| 3.1. OBJETIVO GERAL | 39 |
| 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 39 |
| 4. CAPÍTULO 1 | 40 |
| 5. CONCLUSÃO GERAL..... | 98 |
| REFERÊNCIAS | 98 |

1 INTRODUÇÃO

Alopecia é uma condição dermatológica caracterizada pela perda anormal de cabelo ou pelos em áreas específicas do corpo, podendo ser transitória ou permanente. Os fatores fisiopatológicos envolvidos na queda de cabelo incluem distúrbios genéticos, distúrbios autoimunes, anormalidades endócrinas, ingestão de medicamentos, e infecções fúngicas (Naveed et al., 2015).

Para melhor compreender a alopecia, é fundamental abordar a sua classificação, uma vez que diferentes tipos de alopecia apresentam características distintas e podem resultar de mecanismos variados. A classificação das alopecias é essencial para o diagnóstico preciso e para orientar a escolha do tratamento mais adequado. As alopecias podem ser categorizadas em várias classes de acordo com suas características clínicas e etiopatogênicas (Severi et al., 2003; Lolli et al., 2017).

A alopecia tem sido objeto de intensa pesquisa clínica e científica, devido ao impacto significativo que pode exercer sobre a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Ela é considerada uma condição moderadamente estressante, que interfere de forma negativa na satisfação da imagem corporal, no psicológico e está associada a comorbidades psiquiátricas, como ansiedade, depressão e suicídio (Alfani et al., 2012; Aghaei et al., 2014; Sinclair, 2014; Fricke; Miteva, 2015; Katoulis et al., 2015; Okhovat et al., 2019). Os médicos devem fazer um esforço ativo para identificar pacientes que possam estar enfrentando síndrome dismórfica corporal, a fim de proporcionar tratamentos psicoterapêuticos para pacientes que sofrem com esta condição (Dhami, 2021).

Minoxidil e finasterida são os únicos medicamentos aprovados pela agência norte americana o Food and Drug Administration (FDA), no entanto, a aplicação desses fármacos é limitada devido aos seus efeitos colaterais, toxicidade, alta taxa de recorrência, falta de adesão ao tratamento, efeitos limitados e transitórios (Rogers; Avram, 2008; Rinaldi; Bussa; Mascaro, 2016; Tai; Kochhar, 2020). Em julho de 2022, o FDA aprovou um novo medicamento (baricitinibe) para o tratamento sistêmico da alopecia areata (UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022). No Brasil, além de minoxidil e finasterida também são prescrito a dutasterida, fármacos antiandrogênicos, corticosteroides tópicos e sistêmicos, e imunossuppressores de acordo com a classificação da alopecia (Ramos et al., 2023). Outras terapias alternativas, além do tratamento medicamentoso, incluem o microagulhamento, o laser

de baixa intensidade, injeções de plasma rico em plaquetas, sprays, uso de próteses e o transplante capilar (Presley et al., 2021).

Apesar das opções terapêuticas atualmente disponíveis, os produtos naturais vem ganhando cada cada vez mais popularidade devido à reduzida ocorrência de efeitos colaterais e à melhoria nas estratégias de formulação de extratos naturais. O uso de plantas para estimular o crescimento capilar remonta aos tempos antigos, sendo documentado em sistemas de medicina como o Ayurveda, a Medicina Tradicional Chinesa e a Medicina Unani (Patel et al., 2015).

Embora os humanos sejam geralmente o foco da pesquisa biomédica, foi relatado que uma grande variedade de mamíferos desenvolve alopecia. Hamsters, coelhos, roedores e ovelhas têm sido usados para conduzir estudos *in vivo* sobre perda e regeneração de cabelo. Em geral, as espécies de roedores exemplificam como modelo adequado para estudar a perda de cabelo humano (Joshi et Al., 2020; Orasan et al., 2016).

Dessa forma, este estudo objetivou mapear os aspectos metodológicos de estudos experimentais *in vivo* para avaliar espécies vegetais com atividade de crescimento capilar por meio de uma revisão sistemática de escopo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FOLÍCULO PILOSO E O CRESCIMENTO DE PELOS

A pele é o maior órgão do corpo humano e compõe 16 % do peso corporal. A pele adulta normal consiste de duas camadas: um epitélio superficial (epiderme), estratificado queratinizado, avascular, que repousa sobre uma lâmina basal, que o separa da derme, e a derme, que é uma camada de tecido conjuntivo, rica em colágeno e provê suporte e nutrição ao epitélio, sendo observados apêndices da pele, pelos e glândulas. Eles derivam do epitélio e se ligam a ele, mas se projetam profundamente na derme. As células mais abundantes do epitélio são os queratinócitos. A epiderme apresenta ainda outros três tipos de células: os melanócitos (que produzem melanina), as células de Langerhans (células apresentadoras de antígeno), e as células de Merkel (Junqueira; Carneiro, 2018).

Os pelos originam-se a partir de uma invaginação da epiderme chamada de folículo piloso que, no pelo em fase de crescimento, apresenta-se com uma dilatação terminal, o bulbo piloso, em cujo centro observa-se a papila dérmica (Figura 1). A papila dérmica é constituída de tecido conjuntivo com fibroblastos especializados, sendo a estrutura responsável pelo controle do número de células da matriz, regulação do ciclo, o diâmetro e tamanho do pelo. As células (da matriz) que recobrem a papila dérmica formam a raiz do pelo, de onde emerge o eixo do pelo (Paus; Cotsarelis, 1999; Junqueira; Carneiro, 2018). Entre a papila e o epitélio da raiz do pelo estão presentes os melanócitos, responsáveis por darem origem à produção de melanina, que dará cor ao pelo (Junqueira; Carneiro, 2018).

Na fase de crescimento, as células da matriz se multiplicam e diferenciam-se (queratinização) em vários tipos celulares, que darão origem ao pelo propriamente dito com as suas camadas: medula, córtex e cutícula. À medida em que elas se diferenciam, movem-se para cima, são comprimidas e afuniladas em sua forma final, cujas dimensões e curvatura determinam a forma do pelo (Paus; Cotsarelis, 1999).

Células epiteliais mais periféricas do folículo dão origem às bainhas interna e externa que envolvem o eixo do pelo na sua porção inicial. A bainha externa continua com a epiderme, enquanto a interna desaparece na altura da região onde desembocam as glândulas sebáceas no folículo. Uma membrana basal bem desenvolvida, a membrana vítrea, separa o folículo do tecido conjuntivo envolvente (Driskell et al., 2011; Balañá; Charreau; Leirós, 2015; Junqueira; Carneiro, 2018).

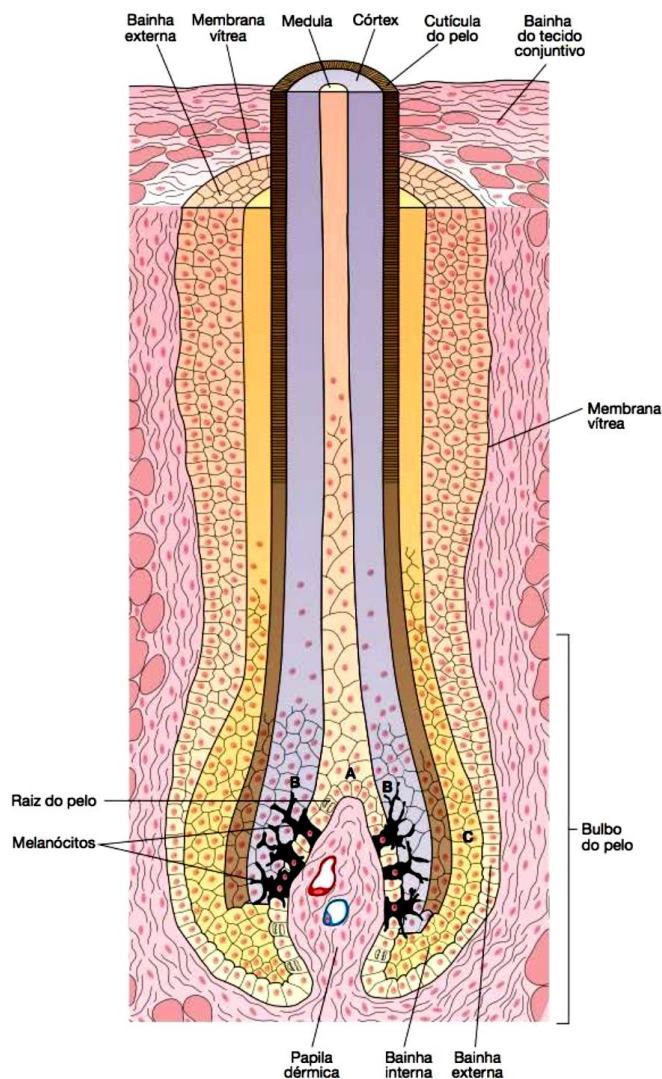


Figura 1. Folículo piloso. **Fonte:** Adaptado de Junqueira; Carneiro (2018).

As transformações que ocorrem nos folículos pilosos envolvem três fases cíclicas distintas sendo elas a fase anágena ou fase de crescimento, seguida da fase catágena ou de regressão e a próxima fase é a telógena também conhecida como fase de repouso. A fase anágena; é a fase de crescimento ativo, de rápida proliferação dos queratinócitos foliculares e alongamento e espessamento da haste do pelo, na qual encontram-se 90% dos pelos. Os folículos do couro cabeludo podem permanecer nesta fase de dois a sete anos, com aumento do crescimento capilar. Já os pelos das sobrancelhas, de dois a três meses. A fase catágena é a de regressão folicular dirigida via apoptose, com período de duração de duas a três semanas, onde as células da matriz do pelo param de se dividir e eventualmente se queratinizam. Estima-se que 1% dos pelos estejam neste período. A última fase (telógena) envolve quiescência ou

repouso, com 9 % dos pelos e período de duração de aproximadamente três meses. Acontece a queda do pelo e uma nova matriz é gradualmente formada a partir de células tronco da camada basal da bainha epitelial externa. O novo pelo começa a crescer e o folículo retorna para a fase anágena (Jankovic; Jankovic, 1998; Roh et al., 2002; Phillips; Slomiany; Allison, 2017).

Fatores endógenos e exógenos influenciam o ciclo dos folículos pilosos, como citocinas, hormônios, neuropeptídeos, estresse, fatores psicossomáticos e medicamentos (Jankovic; Jankovic, 1998; Paus; Cotsarelis, 1999; Stenn; Paus, 2001; Roh et Al., 2002; Alfani et Al., 2012; Aghaei et Al., 2014). Os andrógenos exercem efeitos sobre os pelos em diferentes regiões do corpo, como na região parietal do couro cabeludo. Dentre eles, as células da papila dérmica são afetadas principalmente pela 5- α -diidrotestosterona (DHT), que é sintetizada nestas células a partir da testosterona por uma reação catalizada pela enzima 5- α -redutase (tipos I e II), que resulta em regressão folicular e calvície em pessoas geneticamente predispostas (Jankovic; Jankovic, 1998; Kaufman, 2002).

2.2 ALOPECIAS

A perda de cabelos é um fenômeno fisiológico, que ao ocorrer de forma excessiva ou diferente do padrão normal, é considerado um processo patológico, denominado alopecia. De acordo com o aparecimento dos sintomas ou morfologia clínica, a alopecia pode ser classificada em rápida ou gradual ou cicatriciais e não cicatriciais, respectivamente. Basicamente, as alopecias cicatriciais são resultado de malformação, lesão ou destruição dos folículos pilo-sebáceos, que são substituídos por tecido cicatricial, resultando em perda permanente de cabelo - um problema irreversível. As alopecias não cicatriciais são mais complexas e podem ser causadas pela entrada de muitos folículos na fase telógena do ciclo e pela transformação de pelo terminal (grossos, longos e escuros) em pelo velo (fino, curto e pouco pigmentado) (Stefato, 2010; Balañá; Charreau; Leirós, 2015; Pratt et al., 2017).

A alopecia é uma das doenças dermatológica mais comuns. É uma patologia inflamatória crônica, caracterizada por alterações no ciclo do cabelo e miniaturização dos folículos capilares (Ellis; Sinclair; Harrap, 2002). Na prática diária, as alopecias não cicatriciais são mais frequentes enquanto as alopecias cicatriciais são mais raras e caracterizam-se por folículos pilosos danificados e permanente queda de cabelo (Tabela 1). A alopecia androgenética, alopecia areata, eflúvio telógeno, alopecia por tração e tricotilomania são classificadas como alopecias não cicatriciais. Alopecia frontal fibrosante, líquen plano pilar,

foliculite decalvante são algumas das formas mais comuns de alopecia cicatricial (Pratt et Al., 2017; Alessandrini et al., 2020)

Tabela 1. Principais tipos de alopecia, sua etiologia e tratamento prescrito. **Fonte:** Adaptado de (Daniels et al., 2019)

| Alopecia | Etiologia | Tratamento |
|---|--|---|
| Alopecia não-cicatricial | | |
| Alopecia androgenética | Miniaturização folicular dependente de andrógenos (testosterona/DHT) | Minoxidil tópico (2%) Minoxidil tópico (5%) Finasterida/dutasterida oral Transplante capilar |
| Alopecia areata | Distúrbio autoimune dependente de células T | Minoxidil tópico (5%) Corticosteróides tópicos ou orais |
| Eflúvio telógeno | Numerosos “gatilhos” (estresse psicológico e metabólico) | Intervenções cosméticas: antioxidantes tópicos e inibidores da 5- α redutase |
| Alopecia Senescente | Envelhecimento do folículo causado por UV, espécies reativas de oxigênio e outros estressores endógenos/exógenos | Minoxidil tópico Intervenção cosmética Antioxidantes tópicos |
| Alopecia por tração | Tensão persistente ou significativa no folículo, causada por práticas específicas (tranças, rabos de cavalo apertados) | Aguda: agentes anti-inflamatórios Crônico: transplante capilar |
| Alopecia cicatricial | | |
| Líquen plano pilar, Foliculite decalvante, Alopecia frontal fibrosante | Inflamação do folículo levando a danos irreversíveis na protuberância do cabelo e à perda de células-tronco | Antibióticos tópicos ou orais Corticosteroides Cirurgia de redução do couro cabeludo Transplante capilar |

Por ser uma doença multifatorial, a etiopatogenia da alopecia envolve diversos fatores como alterações hormonais, fatores genéticos, fatores imunológicos e fatores psicológicos. Entre os fatores associados à perda repentina de cabelo estão os medicamentos, doenças, hábitos alimentares e parto, enquanto a perda gradual geralmente está associada a sofrimento severo, carga de trabalho e depressão. Os mecanismos fisiopatológicos que dão origem à alopecia não são totalmente claros. Ela pode ocorrer pelo mau funcionamento de uma ou mais vias de sinalização, mas sabe-se também que os distúrbios genéticos, anormalidades endócrinas, deficiências nutricionais, ingestão de medicamentos, distúrbios autoimunes, estresse e infecções fúngicas são fatores envolvidos na queda de cabelo (Hadshiew et al., 2004; Naveed et al., 2015; Likhitkar et al., 2018).

2.2.1 Alopecia androgenética

A alopecia androgenética, também conhecida como calvície de padrão masculino e feminino, é considerada a forma mais comum de alopecia e está associada à atividade dos hormônios androgênicos (especialmente a testosterona) e à predisposição genética. É caracterizada pela perda de cabelo do couro cabeludo sendo comumente relatada após a puberdade. Estima-se que nos Estados Unidos, aproximadamente 50 milhões de homens e 30 milhões de mulheres apresentam alopecia (Presley et al., 2021). Possui maior prevalência em caucasianos do que em asiáticos e afro-americanos. A incidência em homens caucasianos é de 50% com 50 anos de idade e até 80% com 70 anos de idade, afetando até 50% das mulheres (Otberg; Finner; Shapiro, 2007; Severi et al., 2003; Lolli et al., 2017).

A miniaturização do folículo piloso é uma marca da alopecia androgenética. Possivelmente este processo de miniaturização folicular ocorre em resposta aos andrógenos no couro cabeludo de uma pessoa com pré-disposição genética (Martinez-Jacobo et al., 2018). Os achados diagnósticos incluem redução da espessura do cabelo com aumento do número de cabelos miniaturizados (diâmetro menor que 0,03 mm); variação do diâmetro do cabelo superior a 20% em regiões andrógeno-dependentes; número reduzido de pelos por unidade pilossebácea (Figura 2) (Alessandrini et al., 2021).



Figura 2. Quadro clínico (a) e tricoscópico (b) de um caso de alopecia androgenética feminina; Quadro clínico (c) e tricoscópico (d) de um caso de alopecia androgenética masculina. **Fonte:** (Alessandrini et al., 2021).

A alopecia androgenética é geralmente um processo dependente de hormônio androgênico em que a testosterona é convertida em uma dihidrotestosterona androgênica ativa pela enzima 5-alfa-redutase. Essa forma ativa se liga aos receptores androgênicos presentes nos folículos capilares, levando a uma diminuição da fase anágena e, ao longo de um período de tempo, o cabelo terminal se converte em um cabelo velo mais fino e curto (Martinez-Jacobo et al., 2018). Além da miniaturização folicular e o encurtamento da fase anágena, a entrada precoce dos folículos na fase telógena do ciclo capilar é também observada na alopecia androgenética (Childs; Sperling, 2013).

O tratamento da alopecia androgenética é fundamental para abrandar ou reverter a progressão da perda de cabelo. Existem algumas opções terapêuticas disponíveis, que podem ser aplicadas de forma individualizada, e que podem ser influenciadas pelo risco, custo e eficácia do mesmo.

O minoxidil é um medicamento tópico, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) amplamente utilizado no tratamento da alopecia androgenética. Ele atua como um vasodilatador, promove a abertura dos canais de potássio, aumentando o fluxo sanguíneo para os folículos capilares. Embora o minoxidil tenha demonstrado efeitos no crescimento do cabelo, seu mecanismo de ação pelo qual estimula o folículo piloso ainda não

foi totalmente esclarecido. O fármaco está disponível em diferentes concentrações 2-5% solução tópica. Os principais e mais relevantes efeitos adversos do uso do minoxidil tópico são dermatite de contato, taquicardia e hipertricose (Ramos et Al., 2023; Tai; Kochhar, 2020).

A finasterida e a dutasterida oral também são fármacos usados no tratamento da alopecia androgenética que atuam através da inibição da enzima 5- α redutase. Ambos apresentam indicação de bula no Brasil para tratamento da alopecia androgenética de padrão masculina. Seu uso em mulheres é *off-label* e deve ser realizado de maneira criteriosa em mulheres em idade fértil em razão de seu potencial teratogênico (Ramos et al., 2023). O uso destes medicamentos em terapias para alopecia estão associado a efeitos colaterais de disfunção sexual, incluindo diminuição da libido e disfunção da ejaculação (Noor et al., 2020).

Outros fármacos antiandrogênicos, como a espironolactona e ciproterona também são prescritos. O microagulhamento, o laser de baixa intensidade, injeções de plasma rico em plaquetas e o transplante capilar são outras terapias alternativas (Presley et al., 2021).

2.2.2 Alopecia areata

Alopecia areata (AA) é uma condição dermatológica autoimune que se manifesta com a perda temporária de cabelo, sem deixar cicatrizes, e mantendo os folículos pilosos intactos. Essa perda capilar pode variar desde áreas bem definidas com ausência de cabelo até uma perda difusa ou total, que pode afetar todas as áreas pilosas do corpo. A alopecia areata é uma condição que afeta aproximadamente 2% da população global em algum momento de suas vidas. Uma revisão sistemática de todos os estudos de coorte e transversais publicados que analisaram AA e seus subtipos, identificaram que as prevalências de alopecia total, ofiásica e universal foram 0,08%, 0,02% e 0,03%, respectivamente. Além disso a prevalência de AA aumentou ao longo do tempo e diferiu significativamente por região (Lee et al., 2020). Estudos genéticos realizados em pacientes e modelos de ratos demonstraram que esta condição é complexa e de natureza poligênica (Pratt et al., 2017). Geralmente, a doença se manifesta antes dos 40 anos, sem predileção por sexo ou etnia (Ramos et al., 2020).

O diagnóstico da AA é estabelecido por meio da avaliação clínica e dermatoscópica, e em situações de incerteza, pode ser considerado o exame anatomopatológico. Não é sempre necessário realizar exames adicionais, mas dependendo do contexto clínico suspeito, podem ser solicitados exames como hemograma, glicemia em jejum, teste do FAN (Fator Antinuclear), VDRL (Pesquisa Laboratorial de Doença Venérea), TSH (Hormônio Tiroestimulante), T4

livre, anti-TPO (Anticorpos Antiperoxidase Tireoidiana), 25-OH vitamina D, vitamina B12, zinco, ferritina e proteína C-reativa (Ramos et al., 2020).

A alopecia areata é clinicamente classificada em diferentes padrões, de acordo com a extensão e topografia de acometimento conforme a tabela 2 e figura 3.

Tabela 2. Formas clínicas da alopecia areata. **Fonte:** (Ramos et al., 2020)

| | |
|--------------------------------------|---|
| AA em placas | Áreas circunscritas de alopecia, denominadas de “placas”, ovais ou arredondadas; únicas ou múltiplas |
| AA total | Alopecia compromete todo o couro cabeludo |
| AA universal | Alopecia compromete todo o corpo |
| AA ofiásica | Alopecia em faixa nas regiões laterais e occipital do couro cabeludo |
| AA ofiásica invertida (tipo sisaifo) | Alopecia na área frontoparietal, poupando as regiões laterais e occipital |
| AA difusa | Diminuição global da densidade, sem placas |
| AA difusa aguda e total | Perda difusa, progressiva e rápida dos cabelos, geralmente evoluindo para AA total em cerca de três meses |



Figura 3. Manifestações clínicas da alopecia areata. a) uma típica “placa” redonda de perda de cabelo de AA com aparência normal da superfície da pele; b) múltiplas manchas de queda de cabelo; c) padrão reticulado de AA; d) ofíase; e) sisaífo; f) alopecia universal; g) alopecia difusa aguda e total; h) Síndrome de Maria Antonieta (“envelhecimento noturno”) **Fonte:** (Zhou et al., 2021).

O tratamento da AA é um desafio constante devido à sua natureza autoimune e à variabilidade na resposta terapêutica entre os pacientes. De acordo com o consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia sobre tratamento da AA as opções de intervenção incluem, corticosteroides tópicos (clobetasol), corticoterapia intralesional (triancinolona), corticosteroides sistêmicos (prednisona, prednisolona, deflazacorte), minoxidil tópico, imunossuppressores (metotrexato, azatioprina e ciclosporina), imunoterapias com difenciprona, antralina, ruxolitinibe e tofacitinibe oral. As opções de disfarce cosmético também devem ser encorajadas, como a tricopigmentação, sprays, uso de próteses e apliques removíveis ou fixo (Ramos et al., 2020).

2.2.3 Impacto Social da Alopecia

O impacto social da alopecia é muitas vezes subestimado, mas profundo. Pacientes frequentemente enfrentam estigmatização e incompreensão da sociedade devido às mudanças evidentes em sua aparência. O medo do julgamento social em relação à aparência física pode levar a evitar interações sociais e à retração do convívio social. Além disso, a perda de cabelo pode afetar a autoestima e a autoimagem, contribuindo para problemas psicológicos como

constrangimento e diminuição da confiança. Os impactos psicológicos da alopecia areata e androgenética podem ser devastadores e persistentes.

De acordo com uma revisão que avaliou o impacto da perda de cabelo nos processos sociais e psicológicos, a alopecia androgenética é geralmente considerada uma condição moderadamente estressante, que interfere de forma negativa na satisfação da imagem corporal (Cash, 1999). Vários estudos demonstraram que a alopecia areata e androgenética estão associadas a comorbidades psiquiátricas e médicas, como ansiedade, depressão e até mesmo ideação suicida em alguns casos (Alfani et al., 2012; Aghaei et al., 2014; Fricke; Miteva, 2015; Katoulis et al., 2015; Okhovat et al., 2019; Dhami, 2021). Estudos demonstram que ideação suicida é maior em pacientes com alopecia universal e alopecia areata difusa (Layegh et al., 2010; Okhovat et al., 2019). Em 2011, quatro mortes foram reportadas na Austrália por alopecia areata (autoimune), registradas como suicídio por jovens de 14 a 17 anos de idade (Sinclair, 2014).

Os profissionais de saúde, especialmente os médicos, devem ter consciência do impacto psicológico causado pela alopecia, uma vez que os tratamentos atuais têm eficácia limitada. A oferta de um tratamento que pode não ser eficaz pode ter consequências psicológicas negativas, superando os benefícios médicos. Além disso, é importante que os médicos auxiliem os pacientes na compreensão da alopecia e de suas reações psicológicas ao distúrbio. Isso pode ser feito, em parte, fornecendo informações adequadas, incluindo opções como o uso de perucas e tatuagens para modificar a aparência. Embora haja poucos psicólogos ou psiquiatras especializados em problemas psicológicos relacionados à alopecia, os médicos de clínica geral podem encaminhar casos mais graves para profissionais de psicologia clínica ou serviços psiquiátricos, uma vez que os sintomas psicológicos experimentados são comuns e existem estratégias de tratamento recomendadas (Hunter; Mchale, 2005; Toussi et al., 2021).

Portanto, é notável que a alopecia é preocupante e reflete a necessidade de pesquisas e desenvolvimento de novas alternativas para prevenir a queda ou aumentar o crescimento de cabelo.

2.3 ESPÉCIES VEGETAIS NO TRATAMENTO DA ALOPECIA

Embora as opções de tratamento representem avanços significativos no manejo da alopecia, cada uma carrega suas próprias desvantagens, desde efeitos colaterais indesejados até a necessidade de tratamentos de manutenção a longo prazo. Além disso, a variabilidade na resposta do paciente a essas terapias é um desafio clínico comum.

Portanto, a pesquisa contínua em busca de novos agentes é fundamental. Esses novos tratamentos devem visar não apenas a eficácia na restauração do cabelo, mas também a segurança e a minimização de efeitos colaterais. A toxicidade é uma preocupação importante, especialmente para tratamentos a longo prazo (Semalty et al., 2015; Bartere et al., 2021).

As plantas medicinais, são reconhecidas há muitos anos, como fonte direta de agentes terapêuticos e desempenham um papel importante na descoberta de novos medicamentos. Em muitos casos, elas podem fornecer tratamentos benéficos com menos efeitos colaterais quando comparados aos medicamentos alopáticos (Koparde; Doijad; Magdum, 2019). Outras vantagens incluem, baixo custo relativo do tratamento, potencial maior de adesão do paciente e fácil disponibilidade (Lourith; Kanlayavattanakul, 2013; Herman; Herman, 2016).

A utilização de plantas medicinais depende do uso seguro e adequado para fornecer a terapêutica desejada. Por isso vários processos são necessários para que as plantas medicinais tenham suas propriedades confirmadas e sejam transformadas em medicamentos fitoterápicos. Planta medicinal é a espécie vegetal cultivada ou não com propósitos terapêuticos. Já os fitoterápicos são produtos obtidos de planta medicinal, ou de derivados, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, com eficácia e segurança comprovada, e ainda com a garantia do controle de qualidade apresentado para a Anvisa no momento de registro.

Sabe-se que muitos produtos a base de plantas podem induzir o crescimento do cabelo por meio da estimulação ou inibição de fatores de crescimento, citocinas, hormônios, enzimas ou através da modulação de vias de sinalização. O papel medicinal das espécies vegetais pode estar na interação sinérgica de seus constituintes (Herman; Herman, 2016).

Estudos demonstram que a epigalocatequina-3-galato bem como a epicatequina-3-galato presentes na *Camellia sinensis* L. são potentes inibidores da enzima 5 α -redutase tipo 1. (Liao; Hiipakka, 1995; Shin et al., 2016). A literatura também relata potencial efeito do *Panax ginseng* C. A. Meyer e de seus ginsenósídeos no crescimento do cabelo, possivelmente pela inibição da atividade da enzima 5 α -redutase, aumento na expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e estimulação de linfócitos CD4 (Choi, 2018). Likhitkar e colaboradores (2018) listam várias espécies vegetais usadas para o crescimento de cabelo e seus mecanismos: *Persea americana*, *Capsicum annum*, *Eclipta alba*, *Hibiscus rosa sinensis*, *Humulus Lupulus*, *Saw Palmetto*, *Centella asiatica* e *Pygeum africanum*. Dhariwala e Ravikumar (2019) também relatam *Serenoa serrulata*, *Rosmarinus officinalis*, *Vitis vinifera*, *Camellia sinensis* e *Glycyrrhiza glabra*. Outros estudos demonstram que metabólitos encontrados em espécies vegetais, como ácidos graxos, compostos polifenólicos,

fitoestrogênios, proantocianidinas, capsaicina e epigallocatequina-3-*O*-galato possuem atividade no crescimento capilar (Singh; Majumdar, 1997; Esfandiari; Kelly, 2005; Harada et al., 2007; Kwon et al., 2007; Lourith; Kanlayavattanakul, 2013; Bartere et al., 2021).

Uma análise de revisão sistemática chegou à conclusão de que diversas substâncias naturais apresentam potencial promissor no tratamento da alopecia androgenética e da alopecia areata. Contudo, é necessário realizar mais estudos clínicos para avaliar as opções de tratamento como um todo, incluindo modalidades naturais, para melhor atender esses pacientes (Ezekwe; King; Hollinger, 2020).

Embora muitas drogas naturais tenham sido descobertas, os mecanismos subjacentes de muitos compostos com atividade de promoção do crescimento capilar não foram estudados ou explicados em detalhes (Bartere et al., 2021). Produtos à base de plantas padronizados são necessários para garantir sua eficácia, segurança, estabilidade e usabilidade. Além disso, as espécies vegetais devem ser usadas em dose adequada considerando a segurança de uso. Neste contexto estudos experimentais *in vivo* (como os testes histológicos, imunológicos, imunohistoquímico, entre outros) são importantes para comprovar a eficácia e garantir a segurança de um novo produto para o tratamento da alopecia.

2.4 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A produção científica sobre a avaliação de novos fármacos a base de plantas em estudos *in vivo* são altos dificultando compreender em quais confiar, sendo necessárias estratégias metodológicas que contemplem a síntese das melhores evidências científicas permitindo, por exemplo incorporar as na prática de assistência à saúde e embasar a tomada de decisão diagnóstica, terapêutica e para prevenção de doenças. A Saúde Baseada em Evidências preconiza a integração entre as melhores evidências científicas, a experiência clínica e as preferências do paciente, com objetivo de melhorar a eficácia/efetividade clínica e apoiar o profissional de saúde nas suas condutas, reduzindo a incerteza sobre suas decisões e melhorando a qualidade de serviços e assistência à saúde (Sackett et al., 1996; Akobeng, 2005).

As evidências científicas são classificadas em níveis hierárquicos, de acordo com a qualidade das informações, em estudos primários e secundários. Na base da pirâmide estão os estudos primários de menor qualidade, como opinião de especialistas, relatos de caso, seguido de estudos mais robusto como ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte. No topo da pirâmide encontram-se os estudos secundários, com o mais alto nível de qualidade de

informações, incluindo os estudos de revisão sistemática com ou sem meta-análise (Higgins et al., 2022).

2.4.1 Revisão Sistemática

A revisão sistemática é um estudo retrospectivo secundário, considerada o melhor nível de evidência para tomadas de decisões. Utiliza uma metodologia criteriosa para identificar, avaliar, sintetizar e relatar as evidências científicas sobre uma determinada pergunta de pesquisa. Assim, é possível mapear todas as informações do assunto de interesse, agrupá-las e analisá-las, facilitando o acesso e interpretação pelos profissionais (Atallah; Castro, 1998; Brasil, 2014; Higgins et al, 2022).

Colaboração Cochrane (Higgins et al., 2022) é uma organização internacional que define alguns critérios metodológicos sistematizados que devem ser considerados para o desenvolvimento deste tipo de estudo, os quais podem ser agrupados nas seguintes etapas:

- (1) Elaboração da pergunta de pesquisa e definição dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos;
- (2) Busca e seleção dos estudos;
- (3) Extração de dados;
- (4) Avaliação da qualidade e risco de viés;
- (5) Análise e apresentação dos dados;
- (6) Interpretação dos dados;
- (7) Aprimoramento e atualização da revisão.

A elaboração da pergunta de pesquisa a ser respondida pela revisão sistemática pode ser desenvolvida com base em acrônimos, como o PICOS, com definição da População que será avaliada, Intervenção (tipo de tratamento), Comparador ou Controle (tipo de tratamento/placebo), *Outcomes* (desfechos de interesse) e *Study design* (desenho do estudo). Após estruturação da pergunta, devem ser definidos os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão) do estudo (Higgins et al., 2022).

O processo de busca na literatura deve ser realizada em mais de uma base de dados eletrônica pelo fato de cada base apresentar abrangência de literatura científica diferente, como por exemplo: Medline via PubMed, um serviço da biblioteca nacional de medicina dos Estados Unidos, desenvolvida pela *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) que contempla periódicos das áreas de biomedicina e ciências da vida; Web of Science, é uma base

de dados do *Institute for Scientific Information* (ISI), que permite a recuperação de trabalhos publicados em importantes periódicos internacionais; Embase que recupera principalmente publicações da literatura europeia; Lilacs recupera principalmente publicações da América Latina e Caribe e pode ser acessada via Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Além disso, sugere-se que seja realizada a busca manual, por meio de referências bibliográficas dos estudos incluídos, revistas não indexadas, bancos de teses, anais e resumos de eventos (Brasil, 2014; Higgins et al., 2022).

Para realizar a busca nas bases de dados devem ser elaboradas estratégias de busca, com termos livres (sinônimos, siglas, termos relacionados ao tema) e descritores, termos ou palavras-chaves que a base de dados utiliza para indexar os artigos. Para garantir que toda literatura disponível de interesse seja recuperada, uma etapa essencial no mecanismo de busca são os operadores booleanos ou operadores de pesquisa que permitem que os termos sejam combinados de diferentes formas. O operador “AND” representa a intersecção dos termos, o “OR” a união e o “NOT” a exclusão (Brasil, 2014).

A seleção dos estudos engloba a etapa de triagem, realizada através da leitura de título e resumo dos estudos para selecionar aqueles que atendem ou não aos critérios de inclusão. O próximo passo é a leitura na íntegra dos estudos selecionados na etapa da triagem (elegibilidade). Este processo deve ser apresentado em um fluxograma de acordo com o *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) que auxilia na escrita de uma revisão sistemática. O *checklist* contém itens que podem ser reportados e identificados no desenvolvimento do estudo, permitindo que os autores confirmem a realização de todas as etapas recomendadas (Liberati et al., 2009; Page et al., 2021).

Com os estudos selecionados, tem-se a etapa de extração de dados. Essa etapa pode ser realizada em uma tabela padronizada, construída pelos pesquisadores, com campos para todas as informações de interesse, permitindo o manuseio e organização dos dados. Essas etapas devem ser realizadas de forma independente por dois revisores e em caso de discordâncias resolvidas por um terceiro revisor (Brasil, 2014; Higgins et al., 2022).

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos são utilizadas ferramentas específicas de acordo com o desenho de estudo avaliado. No caso de estudos *in vivo* (com animais) tem-se a ferramenta SYRCLE’s (*SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation*) (Hooijmans et al., 2014). Com o objetivo de reduzir o risco de viés da publicação de revisões sistemáticas que avaliem a mesma questão clínica, que sejam conduzidas concomitantemente, é possível cadastrar a proposta do estudo em uma base de registro de

protocolos de revisões sistemáticas com desfechos em saúde conhecida como PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) (Brasil, 2014; Prospero, 2021). A plataforma de gestão de projetos de pesquisa OSF (*Open Science Framework*) também é outra opção de registro (Osf, 2022).

2.4.2 Revisão de Escopo

As revisões de escopo são estudos exploratórios cujo objetivo é mapear um tema de forma sistemática. Elas têm como propósito identificar conceitos, teorias, fontes de evidência e lacunas no conhecimento científico relacionado a esse tema. Normalmente, as revisões de escopo são conduzidas quando a literatura sobre um assunto é heterogênea e complexa, ou quando se faz necessário um mapeamento abrangente das evidências existentes. Enquanto as revisões sistemáticas buscam responder uma pergunta específica e precisa, as revisões de escopo têm o propósito de responder uma ou mais questões amplas, bem como mapear os principais conceitos relacionados a essas questões (Arksey; O'malley, 2005; Grimshaw, 2010).

Em sua essência, as revisões de escopo seguem as mesmas etapas de uma revisão sistemática, mas seu foco e aplicação são substancialmente diferentes. Enquanto as revisões sistemáticas possuem uma abordagem analítica e quantitativa, as revisões de escopo exploram e descrevem os dados sem realizar uma síntese formal dos resultados. A avaliação da qualidade dos estudos incluídos, que é uma fase obrigatória nas revisões sistemáticas, não é necessária e, muitas vezes, não é recomendada para as revisões de escopo, já que o objetivo principal é mapear as evidências disponíveis, em vez de fornecer uma resposta clínica objetiva para uma pergunta específica. Por esse motivo, as revisões de escopo não têm como foco a produção de recomendações para a prática clínica, mas sim proporcionar uma visão abrangente das evidências relacionadas à natureza e ao conhecimento disponível sobre um determinado tema (Peters et al., 2020).

A escolha de realizar uma revisão de escopo é apropriada quando a pesquisa tem como objetivo identificar o tipo de evidência disponível em uma área de conhecimento, como um precursor de uma revisão sistemática. Ela também é adequada para identificar lacunas de pesquisa, avaliar como a pesquisa foi conduzida em uma área específica e identificar as características relacionadas a um conceito em particular. Nas revisões de escopo, são realizadas pesquisas manuais e de literatura cinzenta de forma extensiva, além de pesquisas em pelo menos uma das bases de dados tradicionais. A seleção dos estudos segue procedimentos semelhantes aos das revisões sistemáticas, embora os critérios de inclusão e exclusão possam ser mais

abrangentes. Os resultados devem ser apresentados de maneira clara, resumindo e descrevendo os dados, geralmente sem a aplicação de métodos estatísticos complexos. Recomenda-se a apresentação dos resultados em mapas, tabelas, figuras ou diagramas para facilitar a interpretação das informações. A documentação detalhada de todos os processos é fundamental para assegurar a transparência e confiabilidade da revisão (Munn et al., 2018).

Diferente das revisões sistemáticas, que se consolidaram desde as décadas de 1970 e 1980, as revisões de escopo representam métodos relativamente recentes. A primeira diretriz metodológica sobre esse tipo de revisão foi publicada em 2005, e observa-se atualmente um aumento na produção de revisões de escopo por pesquisadores em âmbito internacional. Mesmo que as revisões de escopo apresentem uma certa flexibilidade metodológica em comparação com as revisões sistemáticas, é crucial que sejam conduzidas de maneira sistemática para minimizar vieses e produzir resultados confiáveis (Arksey; O'malley, 2005; Peters et al., 2020).

De acordo com Tonin; Fernandez-Llimos (2021) as principais etapas para conduzir uma revisão de escopo são:

Pergunta de revisão

A formulação da questão de pesquisa em uma revisão de escopo deve estar alinhada com os objetivos da revisão. Geralmente, as revisões de escopo apresentam objetivos mais amplos que incluem uma ou mais perguntas de pesquisa. Essas perguntas orientam a definição dos critérios de inclusão e devem conter os elementos correspondentes aos objetivos do estudo, que podem ser representados pelo População, Conceito e Contexto (PCC). É importante ressaltar que, nas revisões de escopo, não é necessário fornecer uma descrição prévia dos resultados, intervenções ou fenômenos de interesse, embora esses elementos possam ser úteis em algumas questões da revisão.

Critério de elegibilidade

Os critérios de inclusão de uma revisão de escopo devem levar em consideração as fontes de evidência que serão incluídas. Essas revisões podem abranger uma variedade de fontes de evidência, como estudos primários, revisões narrativas, revisões sistemáticas, diretrizes e informações de sites. Os autores devem especificar quais fontes serão utilizadas com base em sua utilidade e adequação aos objetivos da revisão. Os elementos do PCC deverão ser definidos nos critérios de inclusão; as características da população, como idade, sexo e outros atributos. O conceito se refere às intervenções, fenômenos de interesse e resultados de acordo com a sua

relevância para a revisão de escopo, enquanto o contexto pode incluir fatores geográficos, sociais, culturais ou outros elementos específicos para refinar o escopo da revisão.

Os critérios de exclusão também devem ser estabelecidos pelos autores e podem incluir restrições quanto ao período de publicação e ao idioma (por exemplo, caracteres não romanos).

Estratégia de pesquisa

A estratégia de pesquisa para uma revisão de escopo deve ser abrangente e capaz de identificar todas as fontes de evidência publicadas, como pesquisas primárias e revisões, bem como fontes não publicadas, como literatura cinzenta. A estratégia deve incorporar palavras-chave e termos indexados presentes nos artigos relevantes, e é possível utilizar o vocabulário controlado das bases de dados, da mesma forma que nas revisões sistemáticas. Operadores booleanos, como AND e OR, devem ser empregados para agrupar os termos, juntamente com outros recursos específicos de cada base de dados.

Protocolo

Assim como ocorre nas revisões sistemáticas, é recomendável que um protocolo seja desenvolvido antes da realização da revisão de escopo. Esse protocolo deve conter uma descrição detalhada dos critérios de inclusão e exclusão, estratégia de busca, fontes de evidência, como os dados serão coletados e apresentados. Alterações no processo devem ser esclarecidas e explicadas no relatório. É importante disponibilizar o protocolo por meio de registro ou publicação, sendo possível utilizar plataformas online, como OSF ou Research Gate, para esse fim (Peters et al., 2020).

Bancos de dados

A condução da busca de evidências deve abranger, no mínimo, uma base de dados convencional e outras fontes, como periódicos ou sites específicos, alinhados com os objetivos da pesquisa. A pesquisa manual e a exploração da literatura cinzenta são uma das principais fontes de coleta de evidências nas revisões de escopo. É imprescindível eliminar quaisquer registros duplicados.

Triagem de títulos e resumos

No processo de triagem, os títulos e resumos recuperados na busca devem ser analisados por dois revisores independentes. Os resultados da seleção devem ser discutidos em reuniões

de consenso. Em caso de discordância quanto à inclusão de um estudo, a resolução deverá ser feita por um terceiro revisor. Todos os estudos irrelevantes para os objetivos da revisão de escopo devem ser excluídos. O processo de triagem deve ser documentado, incluindo o número de fontes de evidência incluídas e excluídas.

Leitura de texto completo

Na fase de leitura na íntegra, dois revisores independentes avaliam integralmente os estudos e determinam quais serão selecionados para a extração de dados. Se necessário, um terceiro revisor pode participar nas reuniões de consenso. A seleção também segue os critérios de elegibilidade, e os motivos para a exclusão de cada fonte de evidência devem ser registrados em uma tabela e apresentados como apêndice no relatório da revisão. O número de estudos incluídos e excluídos deve ser documentado, e o nível de concordância entre os revisores deve ser calculado.

Extração de dados e gráficos

A extração dos dados deverá ser realizada de acordo com os objetivos da revisão. É recomendável desenvolver um formulário ou tabela padrão para orientar a coleta de dados, incluindo características dos estudos e os resultados principais. Cada formulário pode ser personalizado de acordo com os objetivos específicos da revisão, a fim de minimizar vieses e erros. Pelo menos dois revisores independentes devem conduzir essa fase. Uma fase piloto, que envolve a extração de dados de duas ou três fontes de evidência, pode ser útil para alinhar os procedimentos de coleta de dados (Arksey; O'malley, 2005; Peters et al., 2020).

Análise de dados

No que se refere à análise de dados, as revisões de escopo não buscam realizar uma síntese estatística complexa dos dados, mas sim conduzir análises descritivas das informações. O objetivo principal da extração e análise de dados em uma revisão de escopo é identificar, caracterizar e resumir as evidências sobre um tema.

Apresentação dos resultados

A apresentação dos resultados deve ser clara e organizada, o que auxilia na identificação de lacunas na literatura e no mapeamento das evidências disponíveis sobre o tema. Os resultados das buscas e do processo de seleção devem ser descritos e apresentados em um

fluxograma, de acordo com o checklist para revisões de escopo (PRISMA-ScR). O mapeamento dos dados pode ser apresentado por meio de tabelas, diagramas, gráficos ou ser descrito no texto.

Até o momento, não existe na literatura um estudo que sintetize informações sobre as metodologias para avaliar substâncias de origem vegetal na atividade de crescimento de pelos em modelos animais. Dessa forma, o capítulo 1 fornece uma visão geral dos aspectos metodológicos de modelos *in vivo* no crescimento de pelos, para investigação de substâncias naturais de origem vegetal como possíveis opções terapêuticas para o tratamento da alopecia.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Mapear os aspectos metodológicos de estudos experimentais *in vivo* para avaliar espécies vegetais com atividade de crescimento capilar por meio de uma revisão sistemática de escopo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Mapear os modelos animais, os métodos de indução da alopecia nos animais;
- Mapear os métodos utilizados para avaliar o crescimento de pelos nos modelos experimentais *in vivo*;
- Sintetizar as evidências disponíveis sobre espécies vegetais e substâncias isoladas com potencial atividade de crescimento capilar;
- Elaborar uma lista das espécies vegetais e das substâncias isoladas investigadas até o momento para o tratamento da alopecia.
- Elaborar um checklist dos aspectos metodológicos de estudos experimentais *in vivo*.

Dessa forma, este trabalho foi elaborado em um capítulo escrito na forma de artigo.

4 CAPÍTULO 1

Capítulo 1: “O uso de plantas com atividade de crescimento capilar para alopecia: uma revisão sistemática de escopo dos aspectos metodológicos dos estudos”.

O manuscrito intitulado “THE USE OF PLANTS WITH HAIR GROWTH ACTIVITY FOR ALOPECIA: A SYSTEMATIC SCOPING REVIEW ON STUDIES' METHODOLOGICAL ASPECTS” foi submetido a revista *Phytotherapy Research*.

THE USE OF PLANTS WITH HAIR GROWTH ACTIVITY FOR ALOPECIA: A SYSTEMATIC SCOPING REVIEW ON STUDIES' METHODOLOGICAL ASPECTS

Sharize Betoni Galende^a Mariana Nascimento de Paula^a, Mariana Milan Fachi^c, Daniela Cristina Medeiros de Araújo^b, Danielly Chierrito^b, João Carlos Palazzo de Mello^{a,*}

^a*Departamento de Farmácia, Laboratório de Biologia Farmacêutica, Palafito, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brazil*

^b*Departamento de Farmácia, Centro Universitário Ingá, Maringá, Brazil*

^c*Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil*

* Corresponding author. João C. P. Mello Department of Pharmacy, Laboratory of Pharmaceutical Biology, Palafito, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, BR-87020-900, Maringá, PR, Brazil.

E-mail: mello@uem.br (J.C.P. de Mello); Phone/Fax: +554430115050

FUNDING SOURCES

This work was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Finance Code 001) and CNPq (grant #310407/2022-2 for J.C.P. Mello).

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data underlying this article are available in the article and in its online supplementary material.

ABSTRACT

Background: Alopecia is a common dermatological disorder of patchy hair loss with substantial patient burden. Treatments are limited by adverse events, toxicity, access, and cost. Phytotherapeutic compounds are increasingly used as a source of new therapeutic options. **Objectives:** This review aimed to synthesize the evidence on plant species in hair growth and the methodological aspects of *in vivo* experimental models. **Research methods:** The systematic scoping review was conducted following the PRISMA checklist, Joanna Briggs Institute and in accordance with Cochrane. A systematic search was carried out in the Pubmed, Scopus, Web of Science and SciELO databases. **Selection criteria:** *In vivo* experiments that evaluated hair growth activity using natural substances of plant origin were included. **Data collection and analysis:** 1,218 studies were initially identified, of which 175 were included for qualitative synthesis. **Results:** 128 used mice, 37 rats, 10 rabbits, 1 guinea pig, and 1 sheep. The methodologies mapped were: hair growth, histological analysis, immunohistochemistry, gene expression analysis, Western blot, enzyme immunoassay, and biochemical analysis. The studies evaluated plant species (n=166), algae (n=11) or isolated substances (n=31). 152 plant species and 37 isolated substances were identified. Several studies were unclear or did not report necessary information about the methods and results of the analysis, not allowing data comparison. **Conclusions:** This is the first systematic scoping review on methodological aspects of *in vivo* hair growth activity. We created a checklist to be completed by authors to allow data comparison and reproducibility, facilitate data interpretation by readers and ensure better quality of evidence.

Keywords: hair regrowth, baldness, herbal medicine, biological products, methodology

1. INTRODUCTION

Hair loss or alopecia is a common multi-etiological dermatological disease. Alopecia is classified as scarring and nonscarring, with nonscarring being more frequent.¹ The main types of nonscarring alopecia are androgenetic alopecia, alopecia areata, trichotillomania, and telogen effluvium, with androgenetic alopecia being the most frequent.²

Although hair loss is not life-threatening, it greatly impacts self-image, mental and emotional health, reducing social interactions and patients' quality of life³. Several studies show that alopecia is associated with psychiatric comorbidities such as anxiety, depression⁴⁻⁷ and suicide risk.^{8,9} In Australia, there were four deaths of young people aged 14 to 17 years old affected by alopecia areata, which the coroner recorded as suicide.¹⁰

Clinical treatments for alopecia include surgical and medical therapies that are constantly expanding, reaching billions of dollars worldwide.¹¹ Although hair transplant surgery has reliable effects, there are still some limitations, including invasive surgical processes, high prices, limited sources of donor follicles, and the risk of infection after surgery cannot be ignored.^{12,13}

Minoxidil and finasteride are drugs approved by the United States Food and Drug Administration (US-FDA).¹⁴ However, the application of these drugs is limited due to their adverse effects, toxicity, high recurrence rate, non-adherence to treatment, and limited and transient effects.^{15,16} In June 2022, the US-FDA approved the use of baricitinib for the systemic treatment of severe alopecia areata in adult patients.^{17,18} In this context, the search for herbal products with greater efficacy, safety, less toxicity and adverse effects has been widely promoted in developing new substances against hair loss.¹⁹ Thus, this study aimed to synthesise the available evidence of methodological aspects to assess the hair growth activity of natural products of plant origin through a systematic scoping review of *in vivo* studies.

2. METHODS

This research was designed according to the recommendations from the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)²⁰ (Supporting Information, Table S1), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions,²¹ and the Joanna Briggs Institute,²² with Open Science Framework (OSF) register doi: 10.17605/OSF.IO/Z5VQG.

2.1 Search strategy

A systematic search was performed in the electronic databases PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO with no restriction for publication, date or language (updated in November 2022). The main descriptors used were ‘hair follicle’, ‘hair growth’, ‘animal model’, ‘herbal medicine’, and ‘natural products’. The full search strategy can be found in Supporting Information. Grey literature and manual search in the reference list of the included studies was also conducted.

2.2 Inclusion and exclusion criteria

We have included *in vivo* experimental studies that used animal models (of any type) to evaluate hair growth activity using extracts, fractions or isolated compounds of plant origin.

In vitro studies, clinical trials, reviews of any kind, letters to the editor, abstracts, cohort studies, editorials and book chapters were excluded. Studies that analysed allopathic medicines, phytotherapies, formulations, substances of mineral or animal origin and articles written in non-Roman characters were also excluded.

2.3 Eligibility and data extraction

The selection process of studies involved two steps: reading the titles and abstracts to exclude irrelevant records and reading the full text to select eligible studies for data extraction. A standardised form was then used to collect data on the characteristics of the animal model, natural substance and methodological aspects. All the results were described qualitatively. Two reviewers conducted all steps independently, and a third reviewer was consulted in case of disagreements.

2.4 Data synthesis

Data were extracted using structured tables containing general characteristics of the studies such as authors, year of publication, country; characteristics related to the animal model: lineage, sex, age, weight; characteristics related to plant species and the methods used to evaluate hair growth in each study. Based on the extracted data, we created a checklist to guide future authors.

3. RESULTS

A total of 1,218 records were retrieved from the databases after removing duplicates. Of these, 970 were excluded during screening (title and abstract reading). Of the remaining 248

studies, 93 were excluded after full-text evaluation (Table S2). Twenty articles were added by manual search. Finally, 175 studies that met the eligibility criteria had their data extracted and analysed as shown in Figure 1.^{23–197}

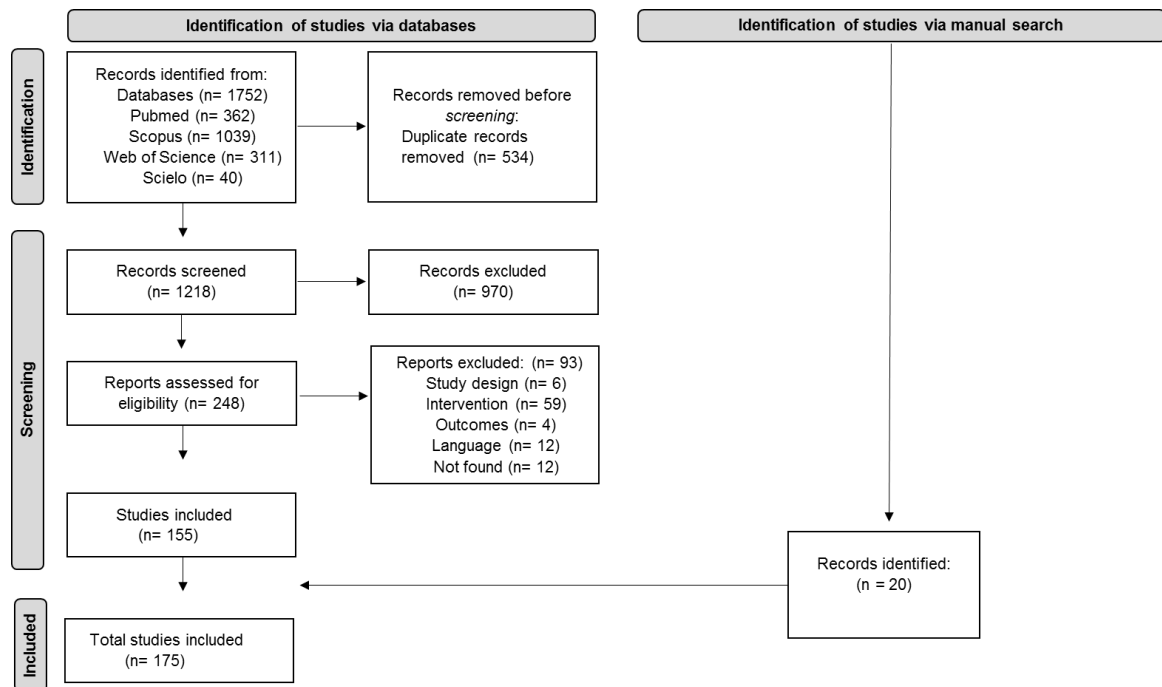


Figure 1 Flow diagram of the systematic scoping review. Adapted from Page et al.¹⁹⁸

The main characteristics of the included studies are presented in Table 1. The studies were published between 1980 and 2022. These studies were conducted in the following countries: South Korea (n=67; 38.29%), India (n=35; 20%), China and Japan (n=19; 10.86%), Indonesia (n=12; 6.86%), Thailand (n=4; 2.29%), Pakistan and Iran (n=3; 1.71%). The following countries: United States of America, Nigeria, Malaysia and Taiwan (n=2; 1.14%). Bangladesh, Brazil, Jordan, Philippines and South Africa (n=1; 0.57%).

Table 1 Main characteristics of all the studies included in the systematic scoping review.

| Methodology | Number of studies | Country | Animal Model | Treatment | Reference |
|-----------------------------|-------------------|--|--------------------------------------|--|--|
| 1- Hair growth analysis | 170 | South Korea (n=67) India (n=35) China (n=18) Japan (n=17) Indonesia (n=11) Thailand (n=4) Pakistan (n=3) Iran (n=2) Nigeria (n=2) Taiwan (n=2) USA (n=2) Malaysia (n=2) Bangladesh (n=1) Brazil (n=1) Jordan (n=1) Philippines (n=1) Southern Africa (n=1) | Mice, Rat, Rabbit, Guinea pig, Sheep | Plant species, Algae, Isolated substance | 23-47,49- 118,120-128,130- 153,155-172,174- 197 |
| 2- Histological analysis | 107 | South Korea (n=50) India (n=22) China (n=18) Japan (n= 4) Thailand (n=3) Iran (n=2) USA (n=2) Brazil (n=1) Indonesia (n=1) Malaysia (n=1) Nigeria (n=1) Philippines (n=1) Southern Africa (n=1) | Mice, Rat, Rabbit | Plant species, Algae, Isolated substance | 23,24,27-33,35- 44,46,47,50,52,53, 55,56,59,60,64- 66,69,75,77- 81,84,87,89,90,93 -95,97-99,104- 106,110,115- 117,119,122- 127,129-131,133- 138,140-142,144- 146,149,150,153,1 54,156,158,161,16 2,164- 166,168,169,171,1 72,174- 176,180,181,183,1 84,186- 188,192,194-197 |
| 3- Immunohisto-chemistry | 34 | South Korea (n=24) China (n=5) Japan (n=2) India (n=1) Taiwan (n=1) Indonesia (n=1) | Mice, Rat | Plant species, Isolated substance | 36,43,55,56,59,60, 74,80,87,90,92,98, 99,104- 106,116,119,122,1 23,125,130,131,14 5,150,155,166,169 ,172,173,177,178, 192,196 |
| 4- Gene expression analysis | 24 | South Korea (n=16) China (n=5) Indonesia (n=1) | Mice | Plant species, Algae, | 24,41,47,48,53,56, 60,84,87,104,115, 124,126,131,132,1 |

| | | | | | |
|--|----|--|------|--|---|
| | | Japan (n=1) Iran (n=1) | | Isolated substance | 40,145,153,168,16 9,175,187,188,195 |
| 5- Western Blot Assay | 19 | South Korea (n=12) China (n=6) Indonesia (n=1) | Mice | Plant species, Isolated substance | 24,27,31,47,56,69, 78,80,84,87,104,1 06,115,116,126,13 1,140,150,166 |
| 6- Enzyme-linked immunosorbent assay | 8 | South Korea (n=3) China (n=4) Indonesia (n=1) | Mice | Plant species, Isolated substance | 24,32,80,104,116, 149,186,197 |
| 7- Biochemical analysis | 2 | South Korea (n=2) | Mice | Plant species, Algae | 27,149 |

3.1 METHODOLOGICAL ASPECTS

Most studies used more than one methodology to assess hair growth in animal models. The methodologies mapped in this systematic scoping review were hair growth analysis, histological analysis, immunohistochemistry, gene expression analysis, Western blot, ELISA and biochemical analysis.

Hair growth analysis

One hundred and seventy studies (97.14 %) performed this analysis to assess hair growth. The references of studies that carried out this analysis are presented in Table 1. The following Table 2 describes the evaluations using this methodology.

Table 2 Hair growth activity measured in studies.

| HAIR GROWTH ANALYSIS | STUDIES (n) | % |
|--|--------------------|----------|
| Visual observation (skin color) | 120 | 70.59 |
| Hair length | 68 | 40.00 |
| Hair growth score | 43 | 25.29 |
| Hair growth % area | 19 | 11.18 |
| Hair growth initiation time and completion time | 17 | 10.00 |
| Hair weight | 16 | 9.41 |
| Hair density | 15 | 8.82 |
| Hair thickness | 13 | 7.65 |
| Percentage of anagen induction | 4 | 2.35 |
| Diameter of shaved area | 2 | 1.18 |
| Anagen/Telogen ratio | 2 | 1.18 |
| Growth activity | 2 | 1.18 |
| Reverse side skin evaluation of anagen induction | 1 | 0.59 |
| Hair tensile strength | 1 | 0.59 |
| Percentage growth | 1 | 0.59 |

Histological analysis

Overall, 107 studies (61.14%) performed histological analysis (Table 1). All criteria evaluated in the studies are described in Table 3.

Table 3 Histological analysis performed in studies.

| HISTOLOGICAL ANALYSIS | STUDIES (n) | % |
|---|--------------------|----------|
| Number of hair follicle | 61 | 57.01 |
| Anagen/Telogen ratio | 46 | 42.99 |
| Length of hair follicle | 39 | 36.45 |
| Observation of follicular phases | 43 | 40.19 |
| Skin thickness | 16 | 14.95 |
| Depth of hair follicle | 10 | 9.34 |
| Thickness of hair follicle | 7 | 6.54 |
| Bulb hair size | 5 | 4.67 |
| Number of master cells | 3 | 2.80 |
| Melanogenesis | 3 | 2.80 |
| Shape of hair follicle | 2 | 1.87 |
| Thickness of hair shaft | 2 | 1.87 |
| Number of basal cells | 2 | 1.87 |
| Roots of hair follicle | 2 | 1.87 |
| Number of hair shaft | 1 | 0.93 |
| Length of hair shaft | 1 | 0.93 |
| Shafts differentiation | 1 | 0.93 |
| Thickness of hair roots | 1 | 0.93 |
| Number of bulb hair | 1 | 0.93 |
| Number of blood vessels | 1 | 0.93 |
| Distance between hair follicle and dermis | 1 | 0.93 |
| Distance between hair germ and subcutaneous layer | 1 | 0.93 |

Immunohistochemistry

Thirty-four studies (19.43%) performed immunohistochemical analyses (Table 1). The studies' analyses evaluated the expression of fibroblast growth factor (FGF-5 and FGF-7), epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2), tumor necrosis factor (TNF- α), β -catenin, caspase-3, caspase-8, pro-caspase-9, protein (p53, p63), Bcl-2-associated X protein (Bax), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-xL, cleavage-activating protein (SCAP), dickkopf-1

(DKK-1), telomerase reverse transcriptase (TERT), interleukin (IL) IL-1 β , IL-4, IL-13, bone morphogenetic protein 4 (BMP4), sonic hedgehog (Shh), Ki-67 keratinocytes, keratin 19 (K19), K15, cluster of differentiation (CD34), p-JNK, p-IKB, SPTLC, cytokeratin 19 (CK19), substance P (SP⁺), calcitonin gene-related peptide (CGRP⁺), high-mobility group box 1 (HMGB1), stem cell factor (SCF), wingless-related integration site (Wnt) 3, Wnt3a, Wnt10b, alkaline phosphatase (ALP), and 5 α -reductase.

The studies evaluated the detection of apoptotic cells by the terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labelling (TUNEL) method and the proliferation of keratinocytes by bromodeoxyuridine labelling.

Gene expression analysis

Twenty-four studies (13.71%) analysed gene expression (Table 1). The markers evaluated by the real-time polymerase chain reaction (PCR) technique were keratinocyte growth factor (KGF), VEGF, hepatocyte growth factor (HGF), transforming growth factor β (TGF- β), TGF- β 1, IGF-1, DKK-1, FGF-5, FGF-7, bax, Wnt10b, Wnt10a, Wnt3, Wnt3a, Wnt5a, low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5), frizzled receptor 1 (FZDR1), frizzled 7, lymphoid enhancer factor 1 (LEF1), cyclin D1 (Cyc-D1), fas cell surface death receptor (fas), p53, matrix metalloproteinase 2 (MMP2), MMP9, disheveled 2, glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β), β -catenin, and ALP.

Western Blot

Nineteen studies (10.86%) performed Western blot analysis (Table 1). The markers evaluated in this methodology were β -catenin, cleaved caspase 3, caspase-3, -8 e -9, active caspase-3, procaspase-9, extracellular signal-regulated kinase (ERK), phospho (p)-ERK, stress-activated protein kinase (SAPK)/c-Jun N-terminal kinase (SAPK/JNK), p- SAPK/JNK, p38, p-p38, p53, bcl-2, bcl-xL, bax, NF-kB, Ikb- α , p-Ikb- α , IGF-1, TGF- β , TGF- β 1, TGF- β 2, MMP2, MMP9, phospho-Akt (Akt phosphorylation), jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit (c-Jun), FGF-5, FGF-7, LEF-1, Shh, smoothened (Smo), GLI family zinc finger 1 (Gli-1), Cyclin D1, Cyclin E, Wnt3a, Wnt5a, Wnt 10 b, frizzled 7, disheveled 2, GSK-3 β and ALP.

Enzyme-linked immunosorbent assay

The expression levels of KGF, VEGF, HGF, transforming growth factor α (TGF- α), TGF- β , TNF- α , IL-1 β , IGF-1, FGF-7, EGF, p21, β -catenin and Shh was measured by ELISA (n=8; 4.57%).

Biochemical analysis

Only two studies (1.14%) measured the enzymatic activity of γ -glutamyl transpeptidase and ALP.

3.2 ANIMAL MODELS

Studies retrieved from the databases reported strain, sex, age and use of guidelines.

Mice

Of the 175 studies selected in our systematic search, 128 (73.14%) used mice as an experimental model to assess hair growth. The strains identified in studies were C57BL/6 (n=96; 75%), C3H/He (n=12; 9.38%), Swiss (n=7; 5.47%), Balb/c (nu/nu) (n=4; 3.13%), Balb/c (n=4; 3.13%), Kunming (n=2; 1.96%), B6CBAF1/j (n=1; 0.78%), Balb/Black (n=1; 0.98%), dd-K (n=1; 0.78%), and ICR (n=1; 0.78%). Four studies (3.13%) did not report the strain used, and five studies used two different strains.

Seventy-three studies (57.03%) used male mice, 37 (28.91%) used females, 8 (6.25%) used both sexes, and 11 (8.59%) did not report the sex. Among the studies that reported the age of the animals, the age ranged from 5–36 weeks, with 7 weeks old being the most used (n=54; 42.19%). One hundred and two studies (79.69%) used guidelines and/or institutional protocols on animal management. The other studies did not report this information (n=26; 20.31%).

Rats

Thirty-seven studies (21.14%) analysed rats. The strains were Wistar (n=24; 64.86%), Sprague-Dawley (n=5; 13.51%), Swiss (n=3; 8.11%), and five studies (13.51%) did not report the strain used. Sixteen studies (43.24%) used male rats, six studies (16.22%) used female rats, five studies (13.51%) used both sexes and ten studies (27.03%) did not provide data on the sex of the animals. The age of the animals ranged from 5–36 weeks, with the most used mean age being 12 weeks (n=7; 18.92%). However, most studies did not report this information (n=21; 56.76%). Thirty studies (81.08%) used guidelines and/or institutional protocols on animal management.

Rabbits

Ten studies (5.71%) used rabbits in experiments to evaluate hair growth. The strains were Angora (n=3; 30%) and New Zealand (n=1; 10%); however, most studies (n=6, 60%) did not report the strain. In nine studies (90%), the animals were males, and only one study (10%) used females. The age of the animals ranged from 3–5 weeks (n=6; 60%). Four studies (40%) did not report this information. Eight studies (80%) use guidelines and/or institutional protocols on animal management.

Other models

Only one study (0.57%) used guinea pigs, and another (0.57%) used sheep as animal models. The study with guinea pigs did not provide any information about the lineage, sex, and age of the animals used in the experiments, and the sheep study reported using 1-2 year-old female animals of Lohi lineage. Both studies did not report the use of guidelines.

3.3 INDUCTION OF ALOPECIA

Thirty-four studies (19.43%) induced alopecia in animals by administering the following hormones: testosterone (n=25; 14.29%), dihydrotestosterone (n=4; 2.29%), hydrocortisone (n=1; 0.57%), or the antineoplastics cyclophosphamide (n=3; 1.71%) and bleomycin (n=1; 0.57%). Hormones were administered subcutaneously, topically or intramuscularly and antineoplastics intraperitoneally.

The remaining studies performed mechanical depilation of animals with electric hair clippers (n=82; 46.86%), depilatory cream (n=23; 13.14%), shaved+cream (n=21; 12%) and wax (n=10; 5.71%).

Four studies (2.29%) used nude mice, and one study (0.57%) used old animals (spontaneous hair loss). Two studies (1.14%) did not report the method used. One study carried out two methods for depilation (cream and shaved+cream), and one carried out three methods (shaved, cream and wax).

3.4 TREATMENTS

The plants and algae analysed in the studies were prepared as crude extract (n=128; 73.14%), fractions (n=16; 9.14%) or oils (n=16; 9, 14%). Two studies (1.14%) did not report

this data. Forty-nine studies (28%) did not report the part of the plant used, and 53 (30.29%) did not report the extraction method and solvent used (n=22; 12.57%).

Plant species

From the 175 studies selected in our systematic scoping review, 166 (94.86%) evaluated plant species. We identified 152 different plant species, corresponding to 64 families. We report the complete list of plant species and families in Table S3. However, 20 studies (11.43%) did not report or make clear the plant species used. The most frequent plant species in the studies were *Phyllanthus emblica* L., *Hibiscus rosa-sinensis* L., *Panax ginseng* C.A.Mey., and *Polygonum multiflorum* Thunb. Four plants were not completely identified: *Espinosa*, *Aconiti Ciliare Tuber*, *Longanae Arillus* and *Polygonati Rhizoma*. They are suggested to be *Loeselia mexicana* Brand, *Aconitum carmicarnichaelii* Debeaux, *Dimocarpus longan* Lour, and *Polygonati rhizome*, respectively.

Isolated substances

Thirty-one articles (17.71%) used isolated substances. A total of 37 different substances were identified and are depicted in Table S4.

Algae

Eleven studies (6.29%) analysed algae to verify hair growth activity. The algae were *Ecklonia cava* Kjellman, *Ishige sinicola* (Setchell & N.L.Gardner) Chihara, *Undariopsis peterseniana* (Kjellmann) Miyabe & Okamura, *Sargassum kjellmanianum* f. *muticum* Yendo, *Sargassum glaucescens* J.Agardh, *Fucus vesiculosus*, *Laminaria japonica* Areschoug, *Eucheuma cottonii* Weber Bosse and *Undaria pinnatifida* (Harvey) Suringar.

3.5 SAFETY ASSESSMENT

Less than 20% of the studies (n=34) performed a primary skin irritation test on the animals. Only nine studies (5.14%) investigated the presence of acute or chronic inflammatory processes, six studies performed toxicity tests (3.43%) of the investigated substances, and only one study (0.57%) evaluated clinical manifestations and animal behaviour.

Reproducibility is a fundamental pillar of scientific research, being essential to validate and consolidate discoveries. During data extraction we identified that many studies lack clarity and completeness in data presentation. The omission of essential information compromises not

only the robustness of the results obtained, but also the ability of other researchers to replicate and expand knowledge.

4. DISCUSSION

This is the first systematic scoping review to synthesise the evidence of over 170 experimental *in vivo* studies on the effects of plants on hair growth activity. Our study mapped the methods, the animal models, and alopecia induction and reported the plant species, algae and isolated substances investigated.

Although we were able to gather the evidence mentioned above, we observed that several studies had “flaws”, because they were unclear or did not report all the necessary information about the models, methods and study results, such as lineage, sex, weight, age of animals, name of the plant species used or the correct and accepted scientific name of the plant species, part of the plant material used, extraction and partition method, the solvent used and others. This information is paramount to allow data comparison and scientific reproducibility.^{199,200} In addition, due to the heterogeneity between the studies (different animal models, methods of inducing alopecia, methods of evaluating hair growth and markers used), it was not possible to compare them. Therefore, based on information reported in the studies included in our review, we created a checklist that researchers should complete when evaluating natural compounds with hair growth activity (Table 4). This checklist aims to standardise the conduct and reporting of studies in this area, thus allowing the comparison of studies and the establishment of firm conclusions. Furthermore, it will direct the investigation of the mechanisms of action of the compounds.

Table 4 Checklist for conduct and reporting experimental *in vivo* studies.

| Checklist Item | Reported on page n° |
|---------------------------------|---------------------|
| ANIMAL MODEL | |
| Strain | |
| Sex | |
| Age | |
| Weight | |
| Guidelines – Committee approved | |
| INDUCTION OF ALOPECIA | |
| Hormonal | |
| Antineoplastics | |
| Other type | |
| PLANT SPECIE | |

| | |
|---|--|
| Complete, correct, and accepted scientific name of the specimen | |
| Date of plant collection (day, month, year) | |
| Place of plant collection (City, State, Country) | |
| Coordinates of plant collection (Latitude and Longitude) | |
| Voucher specimen number | |
| Name of the Herbarium code (Index Herbarium) | |
| Name of the person responsible for the collection and identification of the species | |
| ISOLATED SUBSTANCE | |
| Complete, correct, accepted scientific name of the compound and chemical structure | |
| If purchased, mention the name of the industry/laboratory | |
| CRUDE EXTRACT PRODUCTION | |
| Part of the plant used, ground, and fresh or dried | |
| Solvent and volume used | |
| Plant and solvent proportion (w/v) | |
| Method of extraction | |
| Time and temperature of extraction | |
| Yield of crude extract | |
| FRACTION PRODUCTION | |
| Solvent and volume used | |
| Method of extraction | |
| Time and temperature of extraction | |
| Yield of fraction | |
| SAFETY EVALUATION | |
| Primary skin irritation test | |
| Toxicity tests | |
| Investigation of inflammatory infiltrates | |
| Observation of animal behavior | |
| DURATION OF TREATMENT | |
| METHODOLOGY | |
| HAIR GROWTH ANALYSIS | |
| Qualitative | |
| Visual observation/photography (skin colour) | |
| Hair growth initiation time and completion time | |
| Quantitative | |
| Hair length | |
| Hair growth score | |
| Hair density | |
| Hair weight | |
| Hair growth % area | |
| Hair thickness | |
| Others Yes () No () | |
| Which | |
| HISTOLOGICAL ANALYSIS | |
| Number of hair follicle | |
| Anagen/Telogen ratio | |
| Length of hair follicle | |
| Observation of follicular phases | |
| Depth of hair follicle | |
| Thickness of hair follicle | |
| Others Yes () No () | |

| | |
|--|--|
| Which | |
| IMMUNOHISTOCHEMISTRY | |
| Yes () No () | |
| Which | |
| REAL-TIME POLYMERASE CHAIN REACTION | |
| Yes () No () | |
| Which | |
| WESTERN BLOT ASSAY | |
| Yes () No () | |
| Which | |
| ELISA | |
| Yes () No () | |
| Which | |
| BIOCHEMICAL ANALYZES | |
| Yes () No () | |
| Which | |

Previous studies have shown that several plant metabolites, such as polyphenolic compounds, fatty acids, phytoestrogens, capsaicin, procyanidin B2 and epigallocatechin-3-O-gallate, have hair growth activity.^{201–204} Plants and their active compounds can induce hair growth via stimulation or inhibition of growth factors, cytokines, hormones and enzymes or through modulation of signalling pathways.²⁰⁵ In our review, a survey of 152 different plant species and 37 isolated substances evaluated in *in vivo* models of hair growth are depicted in Table S3 and S4, respectively, in the Supporting Information. We also present the chemical structures of the isolated substances identified in the studies (Figure S1).

This review identified that 73.14% of the studies used mice as an experimental model, especially the C57BL/6 strain. This strain is the most used in *in vivo* models^{174,206} because it allows the visual assessment of hair growth since the animals' skin colour changes from pink to black as the hair cycle progresses from telogen to anagen.²⁰⁷ This is because truncal pigmentation in animals is dependent on their follicular melanocytes. Melanin production in hair follicles is associated with the anagen phase of the hair growth cycle.²⁰⁸

Hair growth and histological analyses were the most frequently performed methods in the included studies. However, these techniques lack information about the probable mechanism of action of the substances. Furthermore, we identified that only one-third of the included studies conducted molecular biology analyses. These methodologies contribute to investigating the probable mechanism of action of the substances in hair growth, as they allow the identification of levels and expression of cytokines, growth factors and signalling pathways involved in the hair cycle.^{209–212} Understanding and clarifying the mechanisms of action of plant species in promoting hair growth is important and should be further investigated in future

research so that new herbal products that are effective against hair loss are available on the market.¹⁹

Our review also found that very few studies conducted tests to assess the safety and irritation potential of the extracts or tested substances, such as primary skin irritation tests, toxicity tests, investigation of inflammatory infiltrates and/or observation of animal behaviour. These tests are important and must be performed to have reliable and safe herbal products for patients, minimising risks and ensuring the protection of human health.^{213,214}

5. LIMITATIONS

This study has some limitations. It was not possible to find twelve of the studies, although we contacted the authors and requested information from colleagues from other countries and institutions. Another limitation was the heterogeneity between the studies, making it impossible to compare them. Thus, filling out the checklist that we developed should be considered.

Finding a product of natural origin for the treatment of alopecia will improve patients' quality of life and help prevent people from taking their lives due to this situation, which we understand is not merely aesthetic but a public health problem.

6. CONCLUSION

The treatment of alopecia remains a challenge for modern medicine. Although many natural drugs have been studied and discovered, it is still necessary to search for new hair promoting agents. Furthermore, the underlying mechanisms of many compounds have not been studied or explained in detail.

The data synthesised in this review and the checklist can support and guide the development and execution of more robust future research that will contribute to an effective and safe natural product being approved and included for the treatment of alopecia. In addition, it will allow comparison, reproducibility and standardised reporting of results.

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to thank to the Laboratory of Pharmaceutical Biology (Palafito) at Universidade Estadual de Maringá.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

- 1 Likhitkar M, Shakur AA, Bansal KK, Pande M. Alopecia – reason and possible treatments. *MOJ Drug Des Dev Ther* 2018; **2**:198–208.
- 2 Phillips TG, Slomiany WP, Allison R. Hair loss: common causes and treatment. *Am Fam Physician* 2017; **96**:371–8.
- 3 Fricke ACV, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: A systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; **8**:397–403.
- 4 Macbeth AE, Holmes S, Harries M, *et al.* The associated burden of mental health conditions in alopecia areata: a population-based study in UK primary care*. *Br J Dermatol* 2022; **187**:73–81.
- 5 Toussi A, Barton VR, Le ST, *et al.* Psychosocial and psychiatric comorbidities and health-related quality of life in alopecia areata: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2021; **85**:162–75.
- 6 Okhovat J-P, Marks DH, Manatis-Lornell A, *et al.* Association between alopecia areata, anxiety, and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; **88**:1040–50.
- 7 Katoulis AC, Christodoulou C, Liakou AI, *et al.* Quality of life and psychosocial impact of scarring and non-scarring alopecia in women. *J Ger Soc Dermatology* 2015; **13**:137–41.
- 8 Layegh P, Arshadi HR, Shahriari S, Pezeshkpour F. A comparative study on the prevalence of depression and suicidal ideation in dermatology patients suffering from psoriasis, acne, alopecia areata and vitiligo. *Iran J Dermatology* 2010; **13**:106–11.
- 9 Vélez-Muñiz RDC, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F, Morales-Sánchez MA. Psychological profile and quality of life of patients with alopecia areata. *Ski Appendage Disord* 2019; **5**:293–8.
- 10 Sinclair RD. Alopecia areata and suicide of children. *Med J Aust* 2014; **200**:145.
- 11 Semalty M, Semwal D, Kotiyal R, *et al.* Alopecia and the herbal drugs: an overview of

- the current status. *Adv Biomed Pharma* 2015; **32**:246–54.
- 12 Rose PT. Hair restoration surgery: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; **8**:361–70.
 - 13 Jimenez F, Vogel JE, Avram M. CME article Part II. Hair transplantation: surgical technique. *J Am Acad Dermatol* 2021; **85**:818–29.
 - 14 Rinaldi S, Bussa M, Mascaro A. Update on the treatment of androgenetic alopecia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; **20**:54–8.
 - 15 Rogers NE, Avram MR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**:547–66.
 - 16 Tai T, Kochhar A. Physiology and medical treatments for alopecia. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2020; **28**:149–59.
 - 17 United States Food and Drug Administration. FDA Approves First Systemic Treatment for Alopecia. 2022 Areata Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-systemic-treatment-alopecia-areata> (last accessed 12 June 2023).
 - 18 King B, Mostaghimi A, Shimomura Y, *et al.* Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. *Br J Dermatol* 2023; **188**:218–27.
 - 19 Bartere SA, Malode LL, Malode LL, *et al.* Exploring the potential of herbal drugs for the treatment of hair loss. *GSC Biol Pharm Sci* 2021; **16**:212–23.
 - 20 Tricco AC, Lillie E, Zarin W, *et al.* PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018; **169**:467–73.
 - 21 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3. 2022. Available at: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (last accessed 25 September 2022).
 - 22 Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIM Manual for Evidence Synthesis*, JBI, 2020. Available at: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>

- 23 Kumar N, Rungseevijitprapa W, Narkkhong N, Suttajit M. 5 α -reductase inhibition and hair growth promotion of some Thai plants traditionally used for hair treatment. *J Ethnopharmacol* 2012; **139**:765–71.
- 24 Hou C, Miao Y, Ji H, Wang S. 6-Gingerol inhibits hair cycle via induction of MMP2 and MMP9 expression. *Ann Brazilian Acad Sci* 2017; **89**:2707–17.
- 25 Mustarichie R, Indriyati W, Mukmin A, Ramdhani D. Activity of *Angiopteris evecta* for baldness treatment. *J Chem Pharm Res* 2016; **8**:821–30.
- 26 Huang CY, Huang CY, Yang CC, *et al.* Hair growth-promoting effects of *Sargassum glaucescens* oligosaccharides extracts. *J Taiwan Inst Chem Eng* 2022; **134**:104307.
- 27 Truong V-L, Jeong W-S. Hair growth-promoting mechanisms of red ginseng extract through stimulating dermal papilla cell proliferation and enhancing skin health. *Prev Nutr Food Sci* 2021; **26**:275–84.
- 28 Shin JY, Shin DJ, Kang HJ, *et al.* Hair loss improvement effect of *Chrysanthemum zawadskii*, peppermint and *Glycyrrhiza glabra* herbal mixture in human follicle dermal papilla cell and C57BL/6 mice. *Food Sci Technol* 2022; **42**:1–7.
- 29 Shin SY, Kwon JE, Kim S, *et al.* Hair regeneration effects of *Lespedeza bicolor* extract *in vivo* and *in vitro*. *Appl Sci* 2022; **12**:1–10.
- 30 David PP, Santiago CD, Castillo AL, Guzman GQ De. Hair regenerative activities of flavonoid-rich extract of *Equisetum hyemale* L. (Equisetaceae) in chemically-induced alopecia in Sprague Dawley rats. *J Pharm Pharmacogn Res* 2019; **7**:323–30.
- 31 Truong V-L, Bak MJ, Lee C, *et al.* Hair regenerative mechanisms of red ginseng oil and its major components in the testosterone-induced delay of anagen entry in C57BL/6 mice. *Molecules* 2017; **22**:1505.
- 32 Li Y, Sheng Y, Liu J, *et al.* Hair-growth promoting effect and anti-inflammatory mechanism of *Ginkgo biloba* polysaccharides. *Carbohydr Polym* 2022; **278**:1–11.
- 33 Pi L, Lee W, Min SH. Hot water extract of oriental melon leaf promotes hair growth and prolongs anagen hair cycle: *in vivo* and *in vitro* evaluation. *Food Sci Biotechnol* 2016; **25**:575–80.
- 34 Imtiaz F, Islam M, Saeed H, *et al.* Impact of *Trigonella foenum-graecum* leaves extract

- on mice hair growth. *Pakistan J Zool* 2017; **49**:1405–12.
- 35 Zhang Y, Chen S, Qu F, *et al.* *In vivo* and *in vitro* evaluation of hair growth potential of *Cacumen platycladi*, and GC-MS analysis of the active constituents of volatile oil. *J Ethnopharmacol* 2019; **238**:1–6.
- 36 Wang Q, Wang Y, Pang S, *et al.* Alcohol extract from *Vernonia anthelmintica* willd (L.) seed counteracts stress-induced murine hair follicle growth inhibition. *BMC Complement Altern Med* 2019; **19**:1–12.
- 37 Adhirajan N, Kumar TR, Shanmugasundaram N, Babu M. *In vivo* and *in vitro* evaluation of hair growth potential of *Hibiscus rosa-sinensis* Linn. *J Ethnopharmacol* 2003; **88**:235–9.
- 38 Yang JC, Kim BA. *In vivo* and *in vitro* hair growth promotion effects of extract from *Glycine soja* Siebold et Zucc. *J Appl Biol Chem* 2016; **59**:137–43.
- 39 Allayie SA, Hemalatha S, Elanchezhiyan C, *et al.* *In vivo* Evaluation of hair growth potential of fresh leaf extracts of *Naringi crenulata*. *J Clin Exp Dermatol Res* 2012; **3**:3–6.
- 40 Manosroi A, Ruksiriwanich W, Manosroi W, *et al.* *In vivo* hair growth promotion activity of gel containing niosomes loaded with the *Oryza sativa* bran fraction (OSF3). *Adv Sci Lett Vol* 2012; **5**:1–7.
- 41 Choi J, Jeon M, Moon W, *et al.* *In vivo* hair growth-promoting effect of rice bran extract prepared by supercritical carbon dioxide fluid. *Biol Pharm Bull* 2014; **37**:44–53.
- 42 Seo SR, Kang G, Ha JW, Kim J-C. *In vivo* hair growth-promoting efficacies of herbal extracts and their cubosomal suspensions. *J Ind Eng Chem* 2013; **19**:1331–9.
- 43 Begum S, Gu L, Lee M, *et al.* *In vivo* hair growth-stimulating effect of medicinal plant extract on BALB/c nude mice. *Pharm Bio* 2015; **53**:1098–103.
- 44 Upadhyay S, Ghosh AK, Singh V. Inefficiency of ethanolic extract of *Glycyrrhiza glabra* and *Ziziphus mauritiana* roots on androgenic alopecia. *J Pharm Negat Results* 2014; **5**:25–8.
- 45 Murata K, Noguchi K, Kondo M, *et al.* Inhibitory activities of Puerariae Flos against testosterone 5 α -reductase and its hair growth promotion activities. *J Nat Med* 2012;

- 66:158–65.
- 46 Zhang B, Zhang R, Yin X, *et al.* Inhibitory activities of some traditional Chinese herbs against testosterone 5 α -reductase and effects of *Cacumen platycladi* on hair re-growth in testosterone-treated mice. *J Ethnopharmacol* 2016; **177**:1–9.
- 47 Zhang T, Cao S, Yuan H, Park S. Alleviation of androgenetic alopecia with aqueous *Paeonia lactiflora* and *Poria cocos* extract intake through suppressing the steroid hormone and inflammatory pathway. *Pharmaceuticals* 2021; **14**:1–20.
- 48 Kazemi M, Taghavi M-M, Shabanizadeh A, *et al.* Investigation of grape sap on wingless/integrated and β -catenin genes expression with histological factors on the hair follicle in rat. *Res Pharm Sci* 2020; **15**:350–7.
- 49 Sruthi K, Anupama B, Sudeepthi NL, *et al.* Investigation of *Wrightia tinctoria* extract activity on alopecia using *in-silico* and *in-vivo* studies. *Res J Pharm Technol* 2022; **15**:643–9.
- 50 Bhinge SD, Jadhav NR, Randive DS, *et al.* Isolation and identification of hair growth potential fraction from active plant extract of *Blumea eriantha* DC. grown in Western Ghat of India: In silico study. *J Ayurveda Integr Med* 2022; **13**. doi:10.1016/j.jaim.2022.100542.
- 51 Jung H, Jung DM, Lee SS, *et al.* *Mangifera indica* leaf extracts promote hair growth via activation of Wnt signaling pathway in human dermal papilla cells. *Animal Cells Syst (Seoul)* 2022; **26**:129–36.
- 52 Lee JY, Im KR, Jung TK, *et al.* Medicinal herbal complex extract with potential for hair growth-promoting activity. *J Soc Cosmet Sci Korea* 2012; **38**:277–87.
- 53 Huang B, Kang B, Lim SS, Zhang XH. *Melandrium firmum* extract promotes hair growth by modulating 5 α -reductase activity and gene expression in C57BL/6J mice. *Ann Dermatol* 2019; **31**:502–10.
- 54 Pamudji JS, Suciati T, Sukandar EY, Fidriani I. Microemulsion formulation of *Aloe vera* gel and *Apium graveolens* ethanol extract for optimizing hair growth promotion. *Asian J Pharm Clin Res* 2015; **8**:319–23.
- 55 Xiao L, Zhang X, Chen Z, *et al.* Molecular pathways involved in promoting activity of timosaponin BII on hair growth in C57BL/6 mice. *Biomed Res Int* 2020; :1–7.

- 56 Lao Z, Fan Y, Huo Y, *et al.* Phycion, a novel inhibitor of 5 α -reductase that promotes hair growth *in vitro* and *in vivo*. *Arch Dermatol Res* 2022; **314**:41–51.
- 57 Gottumukkala VR, Annamalai T, Mukhopadhyay T, Road P. Phytochemical investigation and hair growth studies on the rhizomes of *Nardostachys jatamansi* DC. *Pharmacogn Mag* 2020; **7**:146–50.
- 58 Jain PK, Das D, Ak S. Alternative herbal drugs used for treating hair disease. *Asian J Pharm Clin Res* 2016; **9**:110–2.
- 59 Her Y, Lee TK, Sim H, *et al.* *Pinus thunbergii* bark extract rich in flavonoids promotes hair growth in dorsal skin by regulating inflammatory cytokines and increasing growth factors in mice. *Mol Med Rep* 2022; **25**:1–9.
- 60 Kim EJ, Choi JY, Park BC, Lee B. *Platycarya strobilacea* S. et Z. extract has a high antioxidant capacity and exhibits hair growth-promoting effects in male C57BL/6 mice. *Prev Nutr Food Sci* 2014; **19**:136–44.
- 61 Rose LC, Nadiah N, Rusdi S, *et al.* Potential hair growth of crude extract from *Hibiscus rosa-sinensis* Linn. *Arch Pharma Pr* 2020; **11**:13–9.
- 62 Chandrasekhar J, Ravindran V, Banji D. Potentiality of aqueous leaf extract of *Trichosanthes cucumerina* Linn. on hair growth promotion in wistar albino rats. *Indian J Nat Prod Resour* 2012; **3**:14–9.
- 63 S S, J C, Banji D, K.R V. Potentiality of hair growth promoting activity of aqueous extract of *Abrus precatorius* Linn. on wistar albino rats. *J Nat Remedies* 2012; **12/1**:1–11.
- 64 Sukirti U, Vijender S. Potentiality of petroleum ether (60-80) °C extract of *Glycyrrhiza glabra* on androgenic alopecia. *Asian J Pharm Clin Res* 2013; **6**:8–11.
- 65 Banerjee PS, Sharma M, Nema RK. Preparation, evaluation and hair growth stimulating activity of herbal hair oil. *J Chem Pharm Res* 2009; **1**:261–7.
- 66 Chen S, Zhang Y, Lu Q, *et al.* Preventive effects of cedrol against alopecia in cyclophosphamide-treated mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016; **46**:270–6.
- 67 Takahashi T, Kamiya T, Yokoo Y. Proanthocyanidins from grape seeds promote proliferation of mouse hair follicle cells *in vitro* and convert hair cycle *in vivo*. *Acta Derm*

- Venereol* 1998; **78**:428–32.
- 68 Kamimura A, Takahashi T. Procyanidin B-3, isolated from barley and identified as a hair-growth stimulant, has the potential to counteract inhibitory regulation by TGF- β 1. *Exp Dermatol* 2002; **11**:532–41.
- 69 Chung MS, Bae WJ, Choi SW, *et al.* An Asian traditional herbal complex containing *Houttuynia cordata* Thunb, *Perilla frutescens* var. *acuta* and green tea stimulates hair growth in mice. *BMC Complement Altern Med* 2017; **15**:1–11.
- 70 Kang J, Yoo E, Hyun J, *et al.* Promotion effect of apo-9'-fucoxanthinone from *Sargassum muticum* on hair growth via the activation of Wnt/ β -catenin and VEGF-R2. *Biol Pharm Bull* 2016; **39**:1273–83.
- 71 Kim S, Kim M, Hyun J, *et al.* Promotion effect of norgalanthamine, a component of *Crinum asiaticum*, on hair growth. *Eur J Dermatol* 2010; **20**:42–8.
- 72 Kang J, Kim S, Hyun J, *et al.* Promotion effect of *Schisandra nigra* on the growth of hair. *Eur J Dermatol* 2009; **19**:119–25.
- 73 Murata K, Noguchi K, Kondo M, *et al.* Promotion of hair growth by *Rosmarinus officinalis* leaf extract. *Phytother Res* 2013; **27**:212–7.
- 74 Park G, Park K, Cho H, *et al.* Red ginseng extract promotes the hair growth in cultured human hair follicles. *J Med Food* 2015; **18**:354–62.
- 75 Maeda T, Yamamoto T, Isikawa Y. *Sanguisorba officinalis* root extract has FGF-5 inhibitory activity and reduces hair loss by causing prolongation of the anagen period. *Nishi Nihon Hifuka* 2007; **69**:81–6.
- 76 Kamei H, Noguchi K, Matsuda H, Murata K. Screening of Euphorbiaceae plant extracts for anti-5 α -reductase. *Biol Pharm Bull* 2018; **41**:1307–10.
- 77 Bhinge SD, Bhutkar MA, Randive DS, *et al.* Screening of hair growth promoting activity of *Punica granatum* L. (pomegranate) leaves extracts and its potential to exhibit antidandruff and anti-lice effect. *Heliyon* 2021; **7**:1–10.
- 78 Zhu H, Gao Y, Yang J, *et al.* *Serenoa repens* extracts promote hair regeneration and repair of hair loss mouse models by activating TGF- β and mitochondrial signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; **22**:4000–8.

- 79 Choi M, Choi S, Jang S, *et al.* Shikimic acid, a mannose bioisostere, promotes hair growth with the induction of anagen hair cycle. *Sci Rep* 2019; **9**:1–8.
- 80 Kim MH, Choi YY, Cho I, *et al.* *Angelica sinensis* induces hair regrowth via the inhibition of apoptosis signaling. *Am J Chin Med* 2014; **42**:1021–34.
- 81 Seiberg M, J-c L, Babiarz L, *et al.* Soymilk reduces hair growth and hair follicle dimensions. *Exp Dermatol* 2001; **10**:405–13.
- 82 Ishida H, Inaoka Y, Okada M, *et al.* Studies of the active substances in herbs used for hair treatment. III. Isolation of hair-regrowth substances from *Polygala senega* var. *latifolia* Torr. et Gray. *Biol Pharm Bull* 1999; **22**:1249–50.
- 83 Inaoka Y, Shakuya A, Fukazawa H, *et al.* Studies on active substances in herbs used for hair treatment. I. Effects of herb extracts on hair growth and isolation of an active substance from *Polyporus umbellatus* F. *Chem Pharm Bull* 1994; **42**:530–3.
- 84 Zhou Y, Tang G, Li X, *et al.* Study on the chemical constituents of nut oil from *Prunus mira* Koehne and the mechanism of promoting hair growth. *J Ethnopharmacol* 2020; **258**:1–11.
- 85 Luliana S, Rawinda R, Innas SQ. Test activity of hair tonic of ethyl acetate fraction from the ethanol extract of meniran (*Phyllanthus niruri* L.) as hair grower to male white rat (*Rattus norvegicus*) wistar strain. *Res J Pharm Tech* 2019; **12**:999–1002.
- 86 Hirata N, Tokunaga M, Naruto S, *et al.* Testosterone 5 α -reductase inhibitory active constituents of *Piper nigrum* leaf. *Biol Pharm Bull* 2007; **30**:2402–5.
- 87 Chen L, Duan H, Xie F, *et al.* Tetrahydroxystilbene glucoside effectively prevents apoptosis induced hair loss. *Biomed Res Int* 2018; :1–11.
- 88 Turnip L, Sihotang RA, Turnip KNT, Arico Z. The effect of coffee residu extract on hair growth. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng* 2018; **420**:1–6.
- 89 Hong W, Junkun B, Yanzhu L, *et al.* The effect of testosterone and fleece-flower root on mouse hair. *J Clin Pharmacol Ther* 1994; **25**:2–3.
- 90 Ramadhani FJ, Bak DH, Kang SH, *et al.* The effects of centipedegrass extract on hair growth via promotion of anagen inductive activity. *PLoS One* 2022; **17**:1–13.
- 91 Mustarichie R, Wicaksono IA, Gozali D. Anti-alopecia activity of DADAP (*Erythrina*

- variegata* L.) leaves ethanol extract. *J Pharm Sci Res* 2017; **9**:1849–54.
- 92 Park S, Kim K, Ahn S, Kim H. The effects of SM-215 on androgenetic alopecia. *Res J Pharm Tech* 2018; **11**:1745–51.
- 93 Esfandiari A, Kelly AP. The effects of tea polyphenolic compounds on hair loss among rodents. *J Natl Med Assoc* 2005; **97**:1165–9.
- 94 Park W, Lee C, Lee B, Chang I. The extract of *Thujae occidentalis* semen inhibited 5 α -reductase and androgenetic alopecia of B6CBAF1 / j hybrid mouse. *J Dermatol Sci* 2003; **31**:91–8.
- 95 Rho S, Park S, Hwang S, *et al.* The hair growth promoting effect of *Asiasari radix* extract and its molecular regulation. *J Dermatol Sci* 2005; **38**:89–97.
- 96 Awe EO, Makinde JM. The hair growth promoting effect of *Russelia equisetiformis* (Schlect&Chan). *J Nat Prod* 2009; **2**:70–3.
- 97 Roh S, Deok C, Lee M, *et al.* The hair growth promoting effect of *Sophora flavescens* extract and its molecular regulation. *J Dermatol Sci* 2002; **30**:43–9.
- 98 Lee H, Kim N, Yang H, *et al.* The hair growth-promoting effect of *Rumex japonicus* Houtt. extract. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2016; :1–10.
- 99 Shin H, Park S, Hwang E, *et al.* The inductive effect of ginsenoside F2 on hair growth by altering the WNT signal pathway in telogen mouse skin. *Eur J Pharmacol* 2014; **730**:82–9.
- 100 Putra IB, Jusuf NK, Sumantri IB. The potency of *Hibiscus rosa-sinensis* Linn. leaves ethanol extract as hair growth. *Open Access Maced J Med Sci* 2020; **8**:89–92.
- 101 Kang J, Kim E, Kim M, *et al.* The promoting Effect of *Ishige sinicola* on hairgrowth. *Mar Drugs* 2013; **11**:1783–99.
- 102 Mustarichie R, Hasanah AN. Anti-alopecia activity of waste cacao (*Theobroma cacao* L.) peels. *Drug Invent Today* 2019; **11**:2194–9.
- 103 Zheng JL, Gu LL, Kim KCD. The promotion of hair regrowth by topical application of a *Perilla frutescens* extract through increased cell viability and antagonism of testosterone and dihydrotestosterone. *J Nat Med* 2018; **72**:96–105.

- 104 Tong T, Kim N, Park T. Topical Application of Oleuropein Induces Anagen Hair Growth in Telogen Mouse Skin. *PLoS One* 2015; **10**:1–17.
- 105 Park H, Zhang N, Ki D. Topical application of *Polygonum multiflorum* extract induces hair growth of resting hair follicles through upregulating Shh and catenin expression in C57BL/6 mice. *J Ethnopharmacol J* 2011; **135**:369–75.
- 106 Kim MH, Choi YY, Lee JE, *et al.* Topical treatment of hair loss with formononetin by modulating apoptosis. *Planta Med* 2016; **82**:65–9.
- 107 Kang J, Kim M, Lee J, *et al.* *Undariopsis peterseniana* promotes hair growth by the activation of Wnt/ β -catenin and ERK pathways. *Mar Drugs* 2017; **15**:1–16.
- 108 Mustarichie R, Wicaksono IA, Hayati C. Anti-alopecia characteristics of ethanol extract, *n*-hexane, ethyl acetate and water fractions of *Malvaviscus arboreus* Cav. *Res J Pharm Tech* 2018; **11**:5066–72.
- 109 Atsuda HM, Amazaki MY, Atsuo KM, *et al.* Anti-androgenic activity of myricae cortex — isolation of active constituents from bark of *Myrica rubra*. *Biol Pharm Bull* 2001; **24**:259–63.
- 110 Patel S, Nag MK, Sharma V, *et al.* A comparative *in vivo* and *in vitro* evaluation of hair growth potential of extracts and an isolate from petroleum ether extract of *Cuscuta reflexa* Roxb. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci* 2014; **3**:165–71.
- 111 Matsuda H, Amazaki M, Naruto S, *et al.* Anti-androgenic and hair growth promoting activities of Lygodii Spora (Spore of *Lygodium japonicum*) L. active constituents inhibiting testosterone 5 α -reductase. *Biol Pharm Bull* 2002; **25**:622–6.
- 112 Sakib SA, Tareq AM, Islam A, *et al.* Anti-Inflammatory, thrombolytic and hair-growth promoting activity of the *n*-hexane fraction of the methanol extract of *Leea indica* leaves. *Plants* 2021; **10**:1–14.
- 113 Tiwari G, Tiwari R. Assessment of nutraceutical potential of herbs for promoting hair growth: Formulation considerations of herbal hair oil. *Open Dermatol J* 2022; **15**:78–83.
- 114 Shin SH, Bak S, Kim MK. Baicalin, a flavonoid, affects the activity of human dermal papilla cells and promotes anagen induction in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2014; :1–4.

- 115 Xing FEI, Yi WENJ, Miao F, *et al.* Baicalin increases hair follicle development by increasing canonical Wnt/ β -catenin signaling and activating dermal papillar cells in mice. *Int J Mol Med* 2018; **41**:2079–85.
- 116 Kim MH, Kim S, Yang WM. Beneficial effects of astragaloside IV for hair loss via inhibition of Fas/Fas L-mediated apoptotic signaling. *PLoS One* 2014; **9**:1–7.
- 117 Hajhashemi V, Rajabi P, Mardani M. Beneficial effects of pumpkin seed oil as a topical hair growth promoting agent in a mice model. *Avicenna J Phytomed* 2019; **9**:499–504.
- 118 Tabata STMSM. Bioassay of crude drugs for hair growth new simple method. *J Med Plant Res* 1980; :84–90.
- 119 Nanashima N, Horie K. Blackcurrant extract with phytoestrogen activity alleviates hair loss in ovariectomized rats. *Molecules* 2019; **24**:1–11.
- 120 Mustarichie R, Ramdhani D, Iskandar Y. Characteristics and alopecia activity of Pakis Gajah (*Angiopteris evecta* (G. Forst) Hoffm.) growing in *Galunggung mountainside*, west Java. *Asian J Pharm Clin Res* 2017; **10**:337–40.
- 121 Hou I, Oi Y, Fujita H, *et al.* A hair growth-promoting effect of chinese black tea extract in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2013; **77**:1606–160.
- 122 Li Z, Li J, Gu L, *et al.* *Chrysanthemum zawadskii* extract induces hair growth by stimulating the proliferation and differentiation of hair matrix. *Int J Mol Med* 2014; **34**:130–6.
- 123 Begum S, Lee MR, Gu LJ, *et al.* Comparative hair restorer efficacy of medicinal herb on nude (Foxn1 nu) mice. *Biomed Res Int* 2014; **2014**:1–9.
- 124 Park KS, Park DH. Comparison of *Saccharina japonica*–*Undaria pinnatifida* mixture and minoxidil on hair growth promoting effect in mice. *Arch Plast Surg* 2016; **43**:498–505.
- 125 Jung YH, Chae CW, Choi GE, *et al.* Cyanidin 3-*O*-arabinoside suppresses DHT-induced dermal papilla cell senescence by modulating p38-dependent ER-mitochondria contacts. *J Biomed Sci* 2022; **29**:1–17.
- 126 Jang SK, Kim ST, Lee DI, *et al.* Decoction and fermentation of selected medicinal herbs promote hair regrowth by inducing hair follicle growth in conjunction with wnts

- signaling. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2016; **2016**.
- 127 Purwal L, Gupta SP, Pande MS. Development and evaluation of herbal formulations for hair growth. *E-Journal Chem* 2008; **5**:34–8.
- 128 Deepak H, Kumar SK. Development and evaluation of polyherbal antidandruff hair oil. *Phcog Net* 2010; **2**:328–34.
- 129 Bak SS, Ahn BN, Kim JA, *et al.* *Ecklonia cava* promotes hair growth. *Clin Exp Dermatol* 2013; **38**:904–10.
- 130 Datta K, Singh AT, Mukherjee A, *et al.* *Eclipta alba* extract with potential for hair growth promoting activity. *J Ethnopharmacol* 2009; **124**:450–6.
- 131 Lee K, Choi D, Jeong S, *et al.* *Eclipta prostrata* promotes the induction of anagen , sustains the anagen phase through regulation of FGF-7 and FGF-5. *Pharm Biol* 2019; **57**:105–11.
- 132 Ahn S, Lee JY, Choi SM, *et al.* A mixture of tocopherol acetate and L-menthol synergistically promotes hair growth in C57BL/6 mice. *Pharmaceutics* 2020; **12**:1–14.
- 133 Noubarania M, Rostamkhanib H, Erfanb M, *et al.* Effect of *Adiantum capillus veneris* Linn. on an animal model of testosterone-induced hair loss. *Iran J Pharm Res* 2014; **13**:113–8.
- 134 Kim Y, Pi L, Lee W. Effect of *Chrysanthemum zawadskii* extract on dermal papilla cell proliferation and hair growth. *Ann Dermatol* 2020; **32**:395–401.
- 135 Wen T, Li Y, Rajamani K, *et al.* Effect of *Cinnamomum osmophloeum* Kanehira Leaf aqueous extract on dermal papilla cell proliferation and hair growth. *Cell Transplant* 2018; **27**:256–63.
- 136 Roy RK, Thakur M, Dixit VK, *et al.* Effect of *Citrullus colocynthis* on hair growth in albino rats. *Pharm Biol* 2007; **45**:739–44.
- 137 Dhanotia R, Chauhan NS, Saraf DK, Vinod K. Effect of *Citrullus colocynthis* Schrad fruits on testosterone-induced alopecia. *Nat Prod Res* 2011; **25**:1432–43.
- 138 Pandit S, Pharm M, Chauhan NS, *et al.* Effect of *Cuscuta reflexa* Roxb on androgen-induced alopecia. *J Cosmet Dermatol* 2008; **7**:199–204.

- 139 Kang J, Kim S, Kim M, *et al.* Effect of dieckol, a component of *Ecklonia cava*, on the promotion of hair growth. *Int J Mol Sci* 2012; **13**:6407–23.
- 140 Huang B, Kang B-G, Wang, Lim SS. Effect of ethanol extract of plant mixture on hair regeneration in human dermal papilla cells and C57BL/6J mice. *J Med Plants Res* 2015; **9**:1103–10.
- 141 Upadhyay SM, Upadhyay P, Ghosh AK, *et al.* Effect of ethanolic extract of *Hibiscus rosa sinensis* L., flowers on hair growth in female wistar rats. *Sch Res Libr* 2011; **3**:258–63.
- 142 Upadhyay S, Upadhyay P, Vinode R, Dixit VK. Effect of ethanolic fraction of *Hibiscus rosa sinensis* L., leaves in androgenic alopecia. *Egypt Dermatology Online J* 2013; **9**:1–7.
- 143 Krishnamoorthy JR, Ranganathan S, Gokulshankar S, Ranjith MS. A novel herbal formulation enhancing protein synthesis specific for hair growth - a Northern blot analysis. *J Appl Cosmetol* 2003; **175**:167–75.
- 144 Itankar PR, Thakre PT, Murkute AV, Tauqeer M. Effect of medicated oil of *Martynia annua* leaves and fruits on testosterone induced alopecia in mice. *Asian J Pharm Clin Res* 2013; **6**:49–52.
- 145 Jeong GH, Boisvert WA, Mei-zhu XI, *et al.* Effect of *Miscanthus sinensis* var. *purpurascens* flower extract on proliferation and molecular regulation in human dermal papilla cells and stressed C57BL/6 mice. *Chin J Integr Med* 2018; **24**:591–9.
- 146 Upadhyay S, Dixit VK, Ghosh AK. Effect of petroleum ether and ethanol fractions of seeds of *Abrus precatorius* on androgenic alopecia. *Brazilian J Pharmacogn* 2012; **22**:359–63.
- 147 Akhtar MS, Jabbar MA. Effect of topical application of oils of Amla, Coconut, Sarson and Samsol on growth of rabbit's hair and sheep wool. 1981; :246–9.
- 148 Barve KH, Ojha N. Effective detoxification of *Abrus precatorius* Linn. seeds by Shodhana. *J Ayurveda Integr Med* 2013; **4**:82–5.
- 149 Shin K, Kim T, Kyung J, *et al.* Effectiveness of the combinational treatment of *Laminaria japonica* and *Cistanche tubulosa* extracts in hair growth. *Lab Anim Res* 2015; **31**:24–32.

- 150 Lee TK, Kim B, Kim DW, *et al.* Effects of decursin and *Angelica gigas* Nakai root extract on hair growth in mouse dorsal skin via regulating inflammatory cytokines. *Molecules* 2020; **25**:1–14.
- 151 Murata K, Takeshita F, Samukawa K, *et al.* Effects of *Ginseng* rhizome and ginsenoside Ro on testosterone 5 α -reductase and hair re-growth in testosterone-treated mice. *Phyther Res* 2012; **53**:48–53.
- 152 Uchiyama C, Ishida K, Tsutsui T, *et al.* Effects of *Hura crepitans* and its active ingredient, daphne factor F3, on dihydrotestosterone-induced neurotrophin-4 activation and hair retardation. *Biol Pharm Bull* 2012; **35**:42–7.
- 153 Choi J, Jung SK, Jeon M, *et al.* Effects of *Lycopersicon esculentum* extract on hair growth and alopecia prevention. *J Cosmet Sci* 2013; **64**:429–43.
- 154 Tsuji Y, Denda S, Soma T, *et al.* A Potential suppressor of TGF- β delays catagen progression in hair follicles. *JID Symp Proc* 2003; **8**:65–8.
- 155 Park SY, Kim TY, Shin SM, *et al.* Effects of SM-215 on hair growth by hair follicle stimulation. *Indian J Sci Technol* 2015; **8**:1–8.
- 156 Fard SG, Shamsabadi FT, Emadi M, *et al.* Ethanolic extract of *Eucheuma cottonii* promotes in vivo hair growth and wound healing. *J Anim Vet Adv* 2011; **10**:601–5.
- 157 Jain PK, Das D, Jain P. Evaluating hair growth activity of herbal hair oil. *Int J PharmTech Res* 2016; **9**:321–7.
- 158 Jain PK, Dass DJ. Evaluating hair growth potential of some traditional herbs. *Asian J Pharm Clin Res* 2015; **8**:150–2.
- 159 Nandeesh R, Srinivasa B, Kumar A, *et al.* Evaluation of hair growth activity of *Buxus wallichiana* Baill extract in rats. *Iran J Basic Med Sci* 2009; **11**:236–41.
- 160 Singh N, Tailang M, Pathak AK, *et al.* Evaluation of hair growth activity of *Hibiscus rosa-sinensis* and *Calotropis gigantea* leaves on stress induced alopecia. *World J Pharm Res* 2017; **6**:477–84.
- 161 Savali A, Chitapurkar H, Bhinge S. Evaluation of hair growth promoting activity of *Musa paradisiaca* unripe fruit extract. *J Nat Pharm* 2011; **2**:120.
- 162 Patel S, Sharma V, Chauhan NS, *et al.* Evaluation of hair growth promoting activity of

- Phyllanthus niruri*. *Avicenna J Phytomed* 2015; **5**:512–9.
- 163 Alboreadi MA, Al-Najdawi MM, Jarrar QB, Moshawih S. Evaluation of hair growth properties of Topical Kombucha tea extracts. *Adv Tradit Med* 2022; **22**:155–61.
- 164 da Cruz GK, Martins MIM, Antunes FTT, *et al*. Evaluation of the efficacy and toxicity of oral and topical pumpkin oil on the hair growth of mice. *Acta Histochem* 2022; **124**:1–7.
- 165 Orafidiya LO, Agbani EO, Adelusola KA, Iwalewa EO. A study on the effect of the leaf essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn. on cyclophosphamide-induced hair loss. *Int J Aromather* 2004; **14**:119–28.
- 166 Begum S, Lee MR, Gu LJ, *et al*. Exogenous stimulation with *Eclipta alba* promotes hair matrix keratinocyte proliferation and downregulates TGF- β 1 expression in nude mice. *Int J Mol Med* 2015; **35**:496–502.
- 167 Anjum F, Bukhari SA, Shahid M, *et al*. Exploration of nutraceutical potential of herbal oil formulated from parasitic plant. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2014; **11**:78–86.
- 168 Park KM, Kim DW, Lee SH. Extract of *Allium tuberosum* Rottler ex Spreng promoted the hair growth through regulating the expression of IGF-1. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2015; :1–11.
- 169 Kubo C, Ogawa M, Uehara N, Katakura Y. Fisetin promotes hair growth by augmenting TERT expression. *Front Cell Dev Biol* 2020; **8**:1–13.
- 170 Lee G, Hong E, Gwak K, *et al*. Fitoterapia the essential oils of *Chamaecyparis obtusa* promote hair growth through the induction of vascular endothelial growth factor gene. *Fitoterapia* 2010; **81**:17–24.
- 171 Park S, Shin W, Ho J. Fructus *Panax ginseng* extract promotes hair regeneration in C57BL/6 mice. *J Ethnopharmacol jo* 2011; **138**:340–4.
- 172 Shin H, Park S, Hwang E, *et al*. Ginsenoside F2 reduces hair loss by controlling apoptosis through the sterol regulatory element-binding protein cleavage activating protein and transforming growth factor- β pathways in a dihydrotestosterone- induced mouse model. *Biol Pharm Bull* 2014; **37**:755–63.

- 173 Li Z, Li J, Gu L, *et al.* Ginsenosides Rb1 and Rd regulate proliferation of mature keratinocytes through induction of p63 expression in hair follicles. *Phytother Res* 2013; **27**:1095–101.
- 174 Shin H, Lee J, Park S, *et al.* Hair growth activity of *Crataegus pinnatifida* on C57BL/6 mouse model. *Phyther Res* 2013; **27**:1352–7.
- 175 Lee BM, Park KS, Lee YJ, *et al.* Hair growth effects of *Laminaria japonica* extract and growth factor mixture on a C57BL/6 mouse model. *Biotechnol Bioprocess Eng* 2016; **21**:175–82.
- 176 Patel S, Delhi N, Sharma V, *et al.* A study on the extracts of *Cuscuta reflexa* Roxb. in treatment of cyclophosphamide induced alopecia. *DARU J Pharm Sci* 2014; **22**:1–8.
- 177 Lee C-Y, Yang C-Y, Lin C-C, *et al.* Hair growth is promoted by beautop via expression of EGF and FGF-7. *Mol Med Rep* 2018; **17**:8047–52.
- 178 Ahn JH, Park YE, Kim B, *et al.* Hair growth is promoted in mouse dorsal skin by a mixture of *Platycladus orientalis* (L.) Franco leaf extract and alpha-terpineol by increasing growth factors and wnt3/ β -catenin. *Nat Prod Commun* 2020; **15**:1–8.
- 179 Wardani D, Abdassah M, Susilawati Y, Subarnas A. Hair growth potential combination of Celery (*Apium graveolens* L.) and mangkokan (*Nothopanax scutellarium* Merr.) leaf extract on male white rabbits. *Int J Curr Med Sci* 2016; **6**:188–95.
- 180 Jin G, Zhang Y, Yap J, *et al.* Hair growth potential of *Salvia plebeia* extract and its associated mechanisms. *Pharm Biol* 2020; **58**:400–9.
- 181 Upadhyay S, Ghosh AK, Singh V. Hair growth promotant activity of petroleum ether root extract of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae) in female rats. *Trop J Pharm Res* 2012; **11**:753–8.
- 182 Kumar N, Chaiyasut C. Hair growth promoting activity of *Carthamus tinctorius* florets extract- loaded nanostructured lipid carriers. *Int J Pharm Pharm Sci* 2015; **7**:252–7.
- 183 Zhang Y, Han L, Chen S, *et al.* Hair growth promoting activity of cedrol isolated from the leaves of *Platycladus orientalis*. *Biomed Pharmacother* 2016; **83**:641–7.
- 184 Rambwawasvika H, Dzomba P, Gwatidzo L. Hair growth promoting effect of *Dicerocaryum senecioides* phytochemicals. *Int J Med Chem* 2019; :1–12.

- 185 In J, Al-Reza SM, Chul S. Hair growth promoting effect of *Zizyphus jujuba* essential oil. *Food Chem Toxicol* 2010; **48**:1350–4.
- 186 Li Y, Han M, Lin P, *et al.* Hair growth promotion activity and its mechanism of *Polygonum multiflorum*. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2015; :1–10.
- 187 Sang-Oh Park, Byung-Sung Park G-YN. Action mechanism of natural plant extracts for hair loss prevention and hair growth promotion in C57BL/6 Mice. *Int J Pharmacol* 2015; **11**:588–95.
- 188 Park HJ, Jin GR, Jung JH, *et al.* Hair growth promotion effect of *Nelumbinis* semen extract with high antioxidant activity. *Evidence-based Complement Altern Med* 2021; :1–11.
- 189 Kawano M, Han J, Kchouk ME, Isoda H. Hair growth regulation by the extract of aromatic plant *Erica multiflora*. *J Nat Med* 2009; **63**:335–9.
- 190 Mustarichie R, Wicaksono IA. Hair growth stimulants activity from *Sterculia urceolata* JE Smith ethanol extract. *Res J Pharm Tech* 2019; **12**:4111–6.
- 191 Saumendu DR, Raj KP, Suvaknata D, *et al.* Hair growth stimulating effect and phytochemical evaluation of hydro-alcoholic extract of *Glycyrrhiza glabra*. *Glob J Res Med Plants Indig Med* 2014; **3**:40–7.
- 192 Zhang N, Park DK, Park H. Hair growth-promoting activity of hot water extract of *Thuja orientalis*. *BMC Complement Altern Med* 2013; **13**:1–11.
- 193 Park P, Moon B, Lee S, *et al.* Hair growth-promoting effect of Aconiti Ciliare Tuber extract mediated by the activation of Wnt / β -catenin signaling. *Life Sci* 2012; **91**:935–43.
- 194 Junlatat J, Sripanidkulchai B. Hair growth-promoting effect of *Carthamus tinctorius* floret extract. *Phyther Res* 2014; **28**:1030–6.
- 195 Boisvert WA, Yu M, Choi Y, *et al.* Hair growth-promoting effect of *Geranium sibiricum* extract in human dermal papilla cells and C57BL / 6 mice. *BMC Complement Altern Med* 2017; **17**:1–9.
- 196 Zhang Y, Ni C, Huang Y, *et al.* Hair growth-promoting effect of resveratrol in mice, human hair follicles and dermal papilla cells. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021;

- 14:1805–14.
- 197 Wang J, Shen H, Chen T, Ma L. Hair growth-promoting effects of *Camellia* seed cake extract in human dermal papilla cells and C57BL/6 mice. *J Cosmet Dermatol* 2022; **21**:5018–25.
- 198 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* 2021; **18**:e1003583.
- 199 Cho EC, Kim K. A comprehensive review of biochemical factors in herbs and their constituent compounds in experimental studies on alopecia. *J Ethnopharmacol J* 2020; **258**:1–19.
- 200 Rivera D, Allkin R, Obón C, *et al.* What is in a name? The need for accurate scientific nomenclature for plants. *J Ethnopharmacol* 2014; **152**:393–402.
- 201 Jain PK, Das D, Das C. Prospect of herbs as hair growth potential. *Innovare J Med Sci* 2017; **5**:25–33.
- 202 Tenore GC, Caruso D, Buonomo G, *et al.* Annurca apple nutraceutical formulation enhances keratin expression in a human model of skin and promotes hair growth and tropism in a randomized clinical trial. *J Med Food* 2018; **21**:90–103.
- 203 Kwon OS, Han JH, Yoo HG, *et al.* Human hair growth enhancement *in vitro* by green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG). *Phytomedicine* 2007; **14**:551–5.
- 204 Harada N, Okajima K, Arai M, *et al.* Administration of capsaicin and isoflavone promotes hair growth by increasing insulin-like growth factor-I production in mice and in humans with alopecia. *Growth Horm IGF Res* 2007; **17**:408–15.
- 205 Herman A, Herman AP. Mechanism of action of herbs and their active constituents used in hair loss treatment. *Fitoterapia* 2016; **114**:18–25.
- 206 Everts HB, Silva KA, Montgomery S, *et al.* Retinoid metabolism is altered in human and mouse cicatricial alopecia. *J Invest Dermatol* 2013; **133**:325–33.
- 207 Müller-Röver S, Handjiski B, Veen C van der, *et al.* A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J Invest Dermatol* 2001; **117**:3–15.
- 208 Slominski A, Paus R. Melanogenesis is coupled to murine anagen: Toward new concepts

- for the role of melanocytes and the regulation of melanogenesis in hair growth. *J Invert Derm* 1993; **101**:90S-97S.
- 209 Paus R, Foitzik K. In search of the ‘hair cycle clock’: a guided tour. *Differentiation* 2004; **72**:489–511.
- 210 Garza LA, Liu Y, Yang Z, *et al.* Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med* 2012; **4**:1–21.
- 211 Yang K, Tang Y, Ma Y, *et al.* Hair growth promoting effects of 650 nm red light stimulation on human hair follicles and study of its mechanisms via RNA sequencing transcriptome analysis. *Ann Dermatol* 2021; **33**:553–61.
- 212 Martinez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal CD, Ortiz-López R, *et al.* Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018; **84**:263–8.
- 213 Herman A, Herman AP. Topically used herbal products for the treatment of hair loss : preclinical and clinical studies. *Arch Dermatol Res* 2017; **309**:595–610.
- 214 Lonni AASG, Dahmer D, da Costa IAP, *et al.* Evaluation of a multiple microemulsion from *Trichilia catigua* extract and the percutaneous penetration through skin by phase-resolved photoacoustic spectroscopy. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc* 2022; **275**:1–11.

Supporting Information

Complete search strategies.

PUBMED

#1: "hair follicle"[MeSH Terms] OR "hair follicle"[Text Word] OR "hair cycle"[All Fields] OR "hair growth"[All Fields] OR "hair regrowth"[All Fields] OR "hair regeneration"[All Fields] OR "animal fur"[MeSH Terms] OR "animal fur"[Text Word] OR "fur growth"[All Fields] OR "fur regrowth"[All Fields] OR "alopecia"[MeSH Terms] OR "alopecia"[Text Word] OR "baldness"[All Fields] OR "hair loss"[All Fields]

#2: "models, animal"[MeSH Terms] OR "animal model"[All Fields] OR "animal experimentation"[All Fields] OR "animal"[TIAB] OR "animals"[TIAB] OR "alopecia model"[All Fields] OR "preclinical"[All Fields] OR "pre clinical"[All Fields] OR "pre-clinical"[All Fields] OR "mice"[MeSH Terms] OR "mice"[Text Word] OR "rats"[MeSH Terms] OR "rat"[Text Word] OR "mouse"[All Fields] OR "rodent"[All Fields]

#3: "herbal medicine"[MeSH Terms] OR "herbal medicine"[Text Word] OR "herbal treatment"[All Fields] OR "herbal treatments"[All Fields] OR "herbal product"[All Fields] OR "herbal products"[All Fields] OR "herbal"[All Fields] OR "plants, medicinal"[MeSH Terms] OR "medicinal plant"[Text Word] OR "medicine plant"[All Fields] OR "plant"[All Fields] OR "extract"[All Fields] OR "biological products"[MeSH Terms] OR "natural products"[Text Word] OR "natural compound"[All Fields] OR "isolated compound"[All Fields]

#1 AND #2 AND #3: **304**

69 - Search update

SCOPUS

("hair follicle" OR "hair cycle" OR "hair growth" OR "hair regrowth" OR "hair regeneration" OR "animal fur" OR "fur growth" OR "fur regrowth" OR "alopecia" OR "baldness" OR "hair loss") AND TITLE-ABS-KEY("animal model" OR "animal experimentation" OR "animal" OR "animals" OR "alopecia model" OR "preclinical"

OR "pre clinical" OR "pre-clinical" OR "mice" OR "rat" OR "rats" OR "mouse" OR "rodent") AND TITLE-ABS-KEY("herbal medicine" OR "herbal treatment" OR "herbal treatments" OR "herbal product" OR "herbal products" OR "herbal" OR "medicinal plant" OR "plant" OR "extract" OR "biological products" OR "natural products" OR "natural compound" OR "isolated compound"): **858**

204 - Search update

WEB OF SCIENCE

#1: ("hair follicle" OR "hair cycle" OR "hair growth" OR "hair regrowth" OR "hair regeneration" OR "animal fur" OR "fur growth" OR "fur regrowth" OR "alopecia" OR "baldness" OR "hair loss")

#2: ("animal model" OR "animal experimentation" OR "animal" OR "animals" OR "alopecia model" OR "preclinical" OR "pre clinical" OR "pre-clinical" OR "mice" OR "rat" OR "rats" OR "mouse" OR "rodent")

#1 AND #2: 6.996

#3: ("herbal medicine" OR "herbal treatment" OR "herbal treatments" OR "herbal product" OR "herbal products" OR "herbal" OR "medicinal plant" OR "plant" OR "extract" OR "biological products" OR "natural products" OR "natural compound" OR "isolated compound")

#1 AND #2 AND #3: **238**

14 - Search update

SCIELO

("hair follicle" OR "hair cycle" OR "hair growth" OR "hair regrowth" OR "hair regeneration" OR "animal fur" OR "fur growth" OR "fur regrowth" OR "alopecia" OR "baldness" OR "hair loss") AND ("animal" OR "animals" OR "alopecia model" OR "preclinical" OR "pre clinical" OR "pre-clinical" OR "mice" OR "rat" OR "rats" OR "mouse" OR "rodent") AND ("herbal" OR "medicinal plant" OR "plant" OR "extract" OR "natural products" OR "natural compound" OR "isolated compound")

#1 AND #2 AND #3: **40**

0 - Search update

Table S1 Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist.

| SECTION | ITEM | PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM | REPORTED ON PAGE |
|----------------------------------|------|--|------------------|
| TITLE | | | |
| Title | 1 | Identify the report as a scoping review. | 1 |
| ABSTRACT | | | |
| Structured summary | 2 | Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives. | 2 |
| INTRODUCTION | | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach. | 3,4 |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives. | 3,4 |
| METHODS | | | |
| Protocol and registration | 5 | Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number. | 4 |
| Eligibility criteria | 6 | Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale. | 4 |
| Information sources | 7 | Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed. | 4 |
| Search | 8 | Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated. | 4; Appendix S1 |
| Selection of sources of evidence | 9 | State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review. | 5 |
| Data charting process | 10 | Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators. | 5 |
| Data items | 11 | List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made. | 5 |

| SECTION | ITEM | PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM | REPORTED ON PAGE |
|--|------|---|------------------|
| Critical appraisal of individual sources of evidence | 12 | If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate). | Not applicable |
| Synthesis of results | 13 | Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted. | 5 |
| RESULTS | | | |
| Selection of sources of evidence | 14 | Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram. | 5-6; Figure 1 |
| Characteristics of sources of evidence | 15 | For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations. | 6; Table 1 |
| Critical appraisal within sources of evidence | 16 | If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12). | Not applicable |
| Results of individual sources of evidence | 17 | For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives. | 6; Table 1 |
| Synthesis of results | 18 | Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives. | 5-14 |
| DISCUSSION | | | |
| Summary of evidence | 19 | Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups. | 14-16 |
| Limitations | 20 | Discuss the limitations of the scoping review process. | 16 |
| Conclusions | 21 | Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps. | 16-17 |
| FUNDING | | | |
| Funding | 22 | Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review. | 1 |

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467–473. doi: [10.7326/M18-0850](https://doi.org/10.7326/M18-0850).

Table S2 Studies excluded after full reading.

| | Study (Authors, year) | Title | Reason for exclusion |
|-----|----------------------------------|--|---------------------------------|
| 1. | Chan et al.; 2013 | A comparative study of the effects of the ethanolic extract of the seeds of <i>Leucaena leucocephala</i> (Leguminosae) and <i>Mimosa pudica</i> (Fabaceae) on the hair follicle damage | Study design |
| 2. | Lee et al.; 2010 | Effects of fermented <i>Rhus verniciflua</i> Stokes extract (FRVE) on hair regeneration in cyclophosphamide-induced Alopecia model C57BL/6 mouse | Study design |
| 3. | Shimizu et al.; 2000 | Steroid 5 α -reductase inhibitory activity and hair regrowth effects of an extract from <i>Boehmeria nipoonivea</i> | Study design |
| 4. | Suzuki et al.; 2017 | Inhibitory effects of polyacetylene compounds from <i>Panax ginseng</i> on neurotrophin receptor-mediated hair growth | Study design |
| 5. | Towatari et al.; 2002 | Polyphenols from the heartwood of <i>Cercidiphyllum japonicum</i> and their effects on proliferation of mouse hair epithelial cells | Study design |
| 6. | Luo, Zhang; 2022 | <i>Brassica oleracea</i> extract, glucosinolates, and sulforaphane promote hair growth <i>in vitro</i> and <i>ex vivo</i> | Study design |
| 7. | Chen et al.; 2014 | Experimental study on <i>Dendrobium candidum</i> polysaccharides on promotion of hair growth | Idiom |
| 8. | Gao et al.; 2007 | Effects of Huoxue Bushen mixture on skin blood vessel neogenesis and vascular endothelial growth factor expression in hair follicle of C57BL/6 mice | Idiom |
| 9. | Jeon et al.; 2011 | Hair growth promoting effect of black soybean extract <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> | Idiom |
| 10. | Jeon et al.; 2012 | Synergistic effects of the combination of oral herbal composition and topical hair tonic on hair growth in C57BL/6 mice | Idiom |
| 11. | Joo; 2011 | <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> hair growth promotion effects of <i>Lactobacillus plantarum</i> -fermented plant extracts (MBN) | Idiom |
| 12. | Kang et al.; 2016 | Hair-growth promoting effect of <i>Grateloupia elliptica</i> via the activation of Wnt pathway | Idiom |
| 13. | Kobayashi et al.; 1993 | Effect of leaves of <i>Ginkgo biloba</i> on hair regrowth in C3H strain mice | Idiom |
| 14. | Kubo et al.; 1988 | Development studies of cuticle drugs from natural resources. I. Effects of crude drug extracts on hair growth in mice | Idiom |
| 15. | Park; 2013 | Effect of <i>Origanum vulgare</i> extracts on hair regeneration | Idiom |
| 16. | Park, Lee; 2011 | The promoting effect of <i>Pleuropterus cilinervis</i> extracts fermented with <i>Lactobacillus rhamnosus</i> on hair growth | Idiom |
| 17. | Park, Lee; 2011 | The promoting effect of <i>Cornus officinalis</i> fermented with <i>Lactobacillus rhamnosus</i> on hair growth | Idiom |

| | | | |
|-----|---------------------------|--|--------------|
| 18. | Zheng et al.; 2019 | Therapeutic effect of <i>Impatiens balsamina</i> , <i>Lawsonia inermis</i> L. and <i>Henna</i> on androgenetic alopecia in mice | Idiom |
| 19. | Ahmed et al.; 2017 | Epidermal E-cadherin dependent β -catenin pathway is phytochemical inducible and accelerates anagen hair cycling | Intervention |
| 20. | Akanda et al.; 2017 | Hair growth promoting activity of discarded biocomposite keratin extract | Intervention |
| 21. | Amin et al.; 2019 | Green tea [<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze] leaves extract and hibiscus (<i>Hibiscus tilliaceous</i> L.) leaves extract as topical hair growth promoter in microemulsion | Intervention |
| 22. | Amin et al.; 2014 | Green tea (<i>Camellia sinensis</i> , L.) ethanolic extract as hair tonic in nutraceutical: Physical stability, hair growth activity on rats, and safety test | Intervention |
| 23. | Badolati et al.; 2018 | Annurca apple polyphenols ignite keratin production in hair follicles by inhibiting the pentose phosphate pathway and amino acid oxidation | Intervention |
| 24. | Bak et al.; 2020 | Boehmite enhances hair follicle growth via stimulation of dermal papilla cells by upregulating beta-catenin signalling | Intervention |
| 25. | Cai et al.; 2018 | Oil body bound oleosin-rhFGF9 fusion protein expressed in safflower (<i>Carthamus tinctorius</i> L.) stimulates hair growth and wound healing in mice | Intervention |
| 26. | Choi et al.; 2003 | Promoting effect of a mixture of 8 herbal extracts (SPELA 707) on hair growth | Intervention |
| 27. | Dahmani et al.; 2018 | Gas chromatography coupled to mass spectrometry characterization, anti-inflammatory effect, wound-healing potential, and hair growth-promoting activity of Algerian | Intervention |
| 28. | Dhaher et al.; 1997 | The effect of OM-89 (SUBREUM(169®) on the murine model of systemic lupus erythematosus MRL-lpr/lpr | Intervention |
| 29. | Gozali, Mustarichie; 2019 | Hair tonic formulation of anti-alopecia of <i>Angiopteris evecta</i> extract | Intervention |
| 30. | Harada et al.; 2008 | Effect of topical application of raspberry ketone on dermal production of insulin-like growth factor-I in mice and on hair growth and skin elasticity in humans | Intervention |
| 31. | Ishida et al.; 1999 | Studies of the active substances in herbs used for hair treatment. II. Isolation of hair regrowth substances, acetosyringone and polyporusterone A and B, from <i>Polyporus umbellatus fries</i> | Intervention |
| 32. | Jaybhaye et al.; 2010 | Effect of <i>Tectona grandis</i> Linn. seeds on hair growth activity of albino mice | Intervention |
| 33. | Jufri et al.; 2017 | Hair growth activity and safety test of ethosomal gel ethyl acetate fraction of nothopanax leaves (<i>Nothopanax scutellarium merr.</i>) | Intervention |
| 34. | Kang et al.; 2018 | Mackerel-derived fermented fish oil promotes hair growth by anagen-stimulating pathways | Intervention |
| 35. | Kim et al.; 2019 | poly(γ -glutamic acid)/chitosan hydrogel nanoparticles for effective preservation and delivery of fermented herbal extract for enlarging hair bulb and enhancing hair growth | Intervention |

| | | | |
|-----|-----------------------------|---|--------------|
| 36. | Krishnamoorthy et al.; 2010 | Hair growth modulating effect of a novel herbal formulation. A rediscovery of traditional knowledge | Intervention |
| 37. | Kurup, Joshi; 2013 | Formulation and evaluation of herbal microemulsion for controlling hair loss | Intervention |
| 38. | Lee et al.; 2019 | Hair growth promoting effect of 4HGF Encapsulated with PGA nanoparticles (PGA-4HGF) by beta-catenin activation and its related cell cycle molecules | Intervention |
| 39. | Li et al.; 2014 | Aqueous extract of red deer antler promotes hair growth by regulating the hair cycle and cell proliferation in hair follicles | Intervention |
| 40. | Li et al.; 2017 | Oil body-bound oleosin-rhFGF-10: A novel drug delivery system that improves skin penetration to accelerate wound healing and hair growth in mice | Intervention |
| 41. | Liu et al.; 2016 | Application of oleosin-flanked keratinocyte growth factor-2 expressed from <i>Arabidopsis thaliana</i> promotes hair follicle growth in mice | Intervention |
| 42. | Ma et al.; 2018 | <i>In vivo</i> evaluation of insect wax for hair growth potential | Intervention |
| 43. | Miao et al.; 2013 | Inhibition effect of 6-gingerol on hair growth | Intervention |
| 44. | Miyata et al.; 2014 | Stimulatory effect of Brazilian propolis on hair growth through proliferation of keratinocytes in mice | Intervention |
| 45. | Murkute et al.; 2010 | Development and evaluation of formulations of microbial biotransformed extract of tobacco leaves for hair growth potential | Intervention |
| 46. | Mustarichie et al.; 2019 | Comparison study of hair tonic and gel formulation of <i>Angiopteris evecta</i> as a hair growth stimulant | Intervention |
| 47. | Nikita et al.; 2010 | Poly herbal hair oil preparation, standardization, treatment and evaluation for alopecia in male wistar rats | Intervention |
| 48. | Ogawa, Hatiori; 1983 | Regulation mechanisms of hair growth | Intervention |
| 49. | Ogawa et al.; 1986 | Effect of plant worm extract on mouse hair growth | Intervention |
| 50. | Oh et al.; 2014 | Peppermint oil promotes hair growth without toxic signs | Intervention |
| 51. | Park; 2014 | CARI ONE induces anagen phase of telogenic hair follicles through regulation of β -catenin, stimulation of dermal papilla cell proliferation, and melanogenesis | Intervention |
| 52. | Park et al.; 2016 | Bee venom promotes hair growth in association with inhibiting 5 alpha-reductase expression | Intervention |
| 53. | Pathan et al.; 2012 | effect of some novel medicinal plants and polyherbal formulation on stress induced alopecia | Intervention |
| 54. | Rifkia et al.; 2017 | Hair growth promoting activity of <i>Nothopanax scutellarium</i> Merr. leaves | Intervention |
| 55. | Ritu et al.; 2011 | Development and evaluation of polyherbal ointment for hair growth activity | Intervention |
| 56. | Roy et al.; 2007 | Development and evaluation of polyherbal formulation for hair growth-promoting activity | Intervention |
| 57. | Roy et al.; 2008 | Hair growth promoting activity of <i>Eclipta alba</i> in male albino rats | Intervention |

| | | | |
|-----|-----------------------|---|--------------|
| 58. | Sabarwal et al.; 2009 | Development and evaluation of polyherbal formulations for hair growth activity | Intervention |
| 59. | Sandhya et al.; 2012 | Preclinical studies of a novel polyherbal phytosome cream intended for hair growth promotion | Intervention |
| 60. | Semalty et al.; 2010 | <i>In vivo</i> hair growth activity of herbal formulations | Intervention |
| 61. | Severino et al.; 2011 | Diguanoside tetraphosphate (Gp4G) is an epithelial cell and hair growth regulator | Intervention |
| 62. | Shin et al.; 2015 | The androgenic alopecia protective effects of forsythiaside-A and the molecular regulation in a mouse model | Intervention |
| 63. | Shirode et al.; 2005 | Hair growth activity of <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> and <i>Glycyrrhiza glabra</i> | Intervention |
| 64. | Su et al.; 2017 | Icariin promotes mouse hair follicle growth by increasing insulin-like growth factor 1 expression in dermal papillary cells | Intervention |
| 65. | Suraj et al.; 2009 | <i>In vivo</i> hair growth activity of <i>Prunus dulcis</i> seeds in rats | Intervention |
| 66. | Thorat et al.; 2009 | Development and evaluation of polyherbal formulations for hair growth-promoting activity | Intervention |
| 67. | Trivedi et al.; 2019 | Investigation of hair growth promoting ability of herbal gel containing <i>Zingiber officinale</i> | Intervention |
| 68. | Upadhyay et al.; 2012 | Development and characterization of phyto-vesicles of beta-sitosterol for the treatment of androgenetic alopecia | Intervention |
| 69. | Utami et al.; 2017 | Using hair growth activity, physical stability, and safety tests to study hair tonics containing ethanol extract of licorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i> Linn.) | Intervention |
| 70. | Vyas et al.; 2010 | Effect of <i>Tamarindus indica</i> and <i>Curcuma longa</i> on stress induced alopecia | Intervention |
| 71. | Vyas et al.; 2010 | Effect of <i>Tamarindus indica</i> and its polyherbal formulation on radiation induced alopecia | Intervention |
| 72. | Wakame et al.; 2016 | Immunopotentiator from <i>Pantoea agglomerans</i> 1 (IP-PA1) promotes murine hair growth and human dermal papilla cell gene expression | Intervention |
| 73. | Wang et al.; 2017 | Hair growth promoting effect of white wax and policosanol from white wax on the mouse model of testosterone-induced hair loss | Intervention |
| 74. | Yang et al.; 2012 | Red Deer Antler extract accelerates hair growth by stimulating expression of insulin-like growth factor in full-thickness wound healing rat model | Intervention |
| 75. | Yu et al.; 2017 | Preclinical and clinical studies demonstrate that the proprietary herbal extract DA-5512 effectively stimulates hair growth and promotes hair health | Intervention |
| 76. | Joshi et al.; 2021 | <i>In vivo</i> phytotherapy in BALB/c athymic nude mice: hair growth promotion using <i>Ficus religiosa</i> L. and <i>Morus alba</i> L. | Intervention |
| 77. | Lee et al.; 2021 | Observation of the expression of vascular endothelial growth factor and the potential effect of promoting hair growth treated with chinese herbal beautop | Intervention |
| 78. | Burger et al.; 1979 | The cytotoxicity of γ -l-glutaminy-4-hydroxybenzene for cells that contain tyrosinase, a study of melanocytes in the hair follicle of the mouse | Outcomes |

| | | | |
|-----|-----------------------------|---|-----------|
| 79. | Fares et al.; 2017 | Garlic extract and phonophoresis in wound healing: Histological and immunohistochemical study | Outcomes |
| 80. | Maryam et al.; 2020 | Implication of phytotherapeutic sources for potential epithelial wound healing ability: a novel- herbal approach | Outcomes |
| 81. | Spitzer et al.; 1946 | Alopecia in rats fed certain soybean oil meal rations | Outcomes |
| 82. | Adhirajan et al.; 2001 | Development and evaluation of herbal formulations for hair growth | Not found |
| 83. | Kim et al.; 1998 | <i>Panax ginseng</i> prevents apoptosis in hair follicles and accelerates recovery of hair medullary cells in irradiated mice | Not found |
| 84. | Lee et al.; 2013 | Effects of topically applied <i>Platycarya strobilacea</i> S. et Z. extract on hair growth in C57BL/6 mice | Not found |
| 85. | Prajapati, 2017 | Evaluation of <i>Tridax procumbens</i> as promising hair growth promoter | Not found |
| 86. | Roy et al.; 2006 | Effect of <i>Cuscuta reflexa</i> Roxb. on hair growth activity of albino rats | Not found |
| 87. | Roy et al.; 2007 | Effect of <i>Citrullus coclocynthis</i> Schrad. on hair growth activity of albino rats | Not found |
| 88. | Saraf et al.; 1991 | Hair growth promoting activity of <i>Tridax</i> <i>procumbens</i> | Not found |
| 89. | Semalty; 2011 | Correlation in hair growth and antioxidant activity of some Himalayan medicinal plants | Not found |
| 90. | Semalty et al.; 2010 | Development and <i>in vivo</i> studies of herbal hair oil for hair growth promotion | Not found |
| 91. | Zheng et al.; 2019 | Efficacy of pine needle extract in a rat model of androgenic alopecia | Not found |
| 92. | Mustarichie et al.; 2020 | Anti-alopecia activity and compound content of n- hexane fraction of <i>Cyclea barbata</i> leaves | Not found |
| 93. | Truong, Jeong; 2022 | Hair growth-promoting activity of citron seed oil: induction of premature telogen-to-anagen transition of hair follicle in C57BL/6 mouse models | Not found |

Table S3 Plant species and respective family used in studies.

| Plant species | Family |
|--|------------------|
| <i>Abrus precatorius</i> L. | Leguminosae |
| <i>Acorus calamus</i> L. | Acoraceae |
| <i>Adiantum capillus-veneris</i> L. | Pteridaceae |
| <i>Albizia julibrissin</i> Durazz. | Fabaceae |
| <i>Allium tuberosum</i> Rottler ex Spreng | Amaryllidaceae |
| <i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f. | Asphodelaceae |
| <i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bunge | Asparagaceae |
| <i>Angelica dahurica</i> (Hoffm.) Benth&Hook.f. ex Franch&Sav. | Apiaceae |
| <i>Angelica gigas</i> Nakai | Apiaceae |
| <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels | Apiaceae |
| <i>Angiopteris evecta</i> (G.Forst) Hoffm. | Marattiaceae |
| <i>Apium graveolens</i> L. | Apiaceae |
| <i>Asiasarum heterotropoides</i> (F. Schmidt) F. Maek. | Aristolochiaceae |
| <i>Asiasarum sieboldii</i> (Miq.) F. Maek | Aristolochiaceae |
| <i>Astragalus</i> spp | Fabaceae |
| <i>Bacopa monniera</i> (L.) Wettst. | Plantaginaceae |
| <i>Bergera koenigii</i> L. | Rutaceae |
| <i>Biota orientalis</i> (L.) Endl. | Cupressaceae |
| <i>Bletilla striata</i> (Thunb.) Rchb.f. | Orchidaceae |
| <i>Blumea eriantha</i> DC. | Asteraceae |
| <i>Boswellia carteri</i> Birdw. | Burseraceae |
| <i>Brassica hirta</i> Moench | Brassicaceae |
| <i>Brassica juncea</i> (L.) Czern. | Brassicaceae |
| <i>Brassica rapa</i> L. | Brassicaceae |
| <i>Buxus wallichiana</i> Baill | Buxaceae |
| <i>Calotropis gigantea</i> (L.) W.T.Aiton | Apocynaceae |
| <i>Camellia oleifera</i> C.Abel | Theaceae |
| <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze | Theaceae |
| <i>Carthamus tinctorius</i> L. | Asteraceae |
| <i>Centella asiatica</i> (L.) Urb. | Apiaceae |
| <i>Chamaecyparis obtusa</i> (Siebold & Zucc.) Endl. | Cupressaceae |
| <i>Chrysanthemum indicum</i> L. | Asteraceae |
| <i>Chrysanthemum zawadskii</i> Herbich | Asteraceae |
| <i>Chrysanthemum zawadskii</i> var. <i>latilobum</i> (Maxim.) Kitam. | Asteraceae |
| <i>Cinchona succirubra</i> Pav. ex Klotzsch | Rubiaceae |
| <i>Cinnamomum osmophloeum</i> Kaneh. | Lauraceae |
| <i>Cistanche tubulosa</i> (Schenk) Wight ex Hook.f. | Orobanchaceae |
| <i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad. | Cucurbitaceae |
| <i>Clitoria ternatea</i> L. | Fabaceae |
| <i>Cnidium officinale</i> Makino | Apiaceae |
| <i>Cocos nucifera</i> L. | Arecaceae |
| <i>Coix lacryma-jobi</i> L. | Poaceae |
| <i>Commiphora molmol</i> (Engl.) Engl. ex Tschirch | Burseraceae |
| <i>Corydalis ternata</i> Nakai | Papaveraceae |

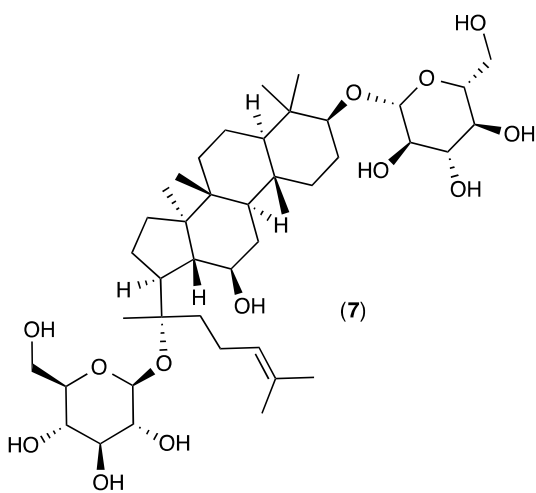
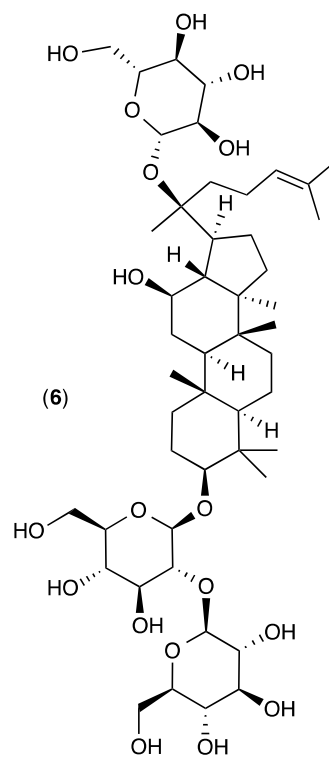
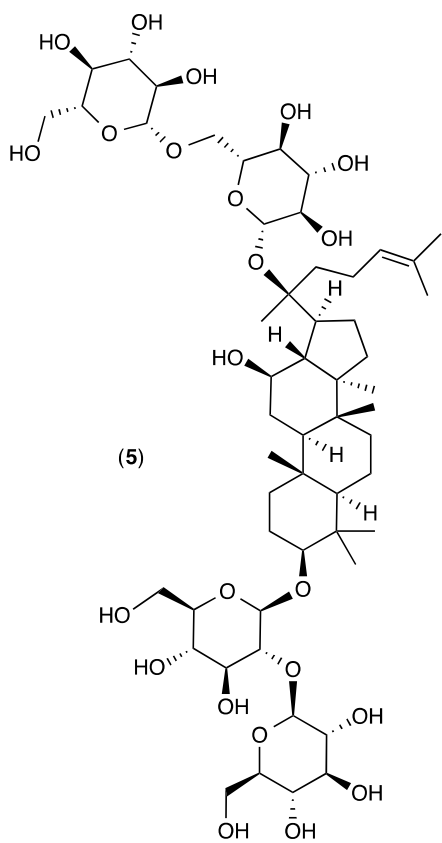
| | |
|---|-----------------|
| <i>Crataegus cuneata</i> Siebold & Zucc. | Rosaceae |
| <i>Crataegus pinnatifida</i> Bunge | Rosaceae |
| <i>Crinum asiaticum</i> var. <i>japonicum</i> Backer | Amaryllidaceae |
| <i>Cucumis melo</i> var. <i>makuwa</i> Makino | Cucurbitaceae |
| <i>Cucurbita pepo</i> L. | Cucurbitaceae |
| <i>Cuscuta reflexa</i> Roxb. | Convolvulaceae |
| <i>Cynanchum wilfordii</i> (Maxim.) Hemsl. | Apocynaceae |
| <i>Cyperus rotundus</i> L. | Cyperaceae |
| <i>Dicerocaryum senecioides</i> (Klotzsch) Abels | Pedaliaceae |
| <i>Dictamnus dasycarpus</i> Turcz. | Rutaceae |
| <i>Eclipta alba</i> (L.) Hassk | Asteraceae |
| <i>Eclipta prostrata</i> L. | Asteraceae |
| <i>Equisetum hyemale</i> L. | Equisetaceae |
| <i>Erica multiflora</i> L. | Ericaceae |
| <i>Eriobotrya japonica</i> (Thunb.) Lindl. | Rosaceae |
| <i>Erythrina variegata</i> L. | Fabaceae |
| <i>Geranium sibiricum</i> L. | Geraniaceae |
| <i>Ginkgo biloba</i> L. | Ginkgoaceae |
| <i>Glycine max</i> (L.) Merr. | Fabaceae |
| <i>Glycine max</i> subsp. <i>soja</i> (Siebold & Zucc.) H. Ohashi | Fabaceae |
| <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. | Fabaceae |
| <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. | Fabaceae |
| <i>Vitis vinifera</i> L. | Vitaceae |
| <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> L. | Malvaceae |
| <i>Hordeum vulgare</i> L. var. <i>distichon</i> Alefeld | Poaceae |
| <i>Houttuynia cordata</i> Thunb. | Saururaceae |
| <i>Hura crepitans</i> L. | Euphorbiaceae |
| <i>Hydrangea macrophylla</i> (Thunb.) Ser. | Hydrangeaceae |
| <i>Indigofera suffruticosa</i> Mill. | Fabaceae |
| <i>Lawsonia alba</i> Lam. | Lythraceae |
| <i>Leea indica</i> (Burm.f.) Merr. | Vitaceae |
| <i>Leonurus sibiricus</i> L. | Lamiaceae |
| <i>Lespedeza bicolor</i> Turcz. | Fabaceae |
| <i>Ligusticum striatum</i> DC. | Apiaceae |
| <i>Ligustrum lucidum</i> W.T. Aiton | Oleaceae |
| <i>Liriope muscari</i> (Decne.) L.H. Bailey | Asparagaceae |
| <i>Loranthus parasiticus</i> (L.) Merr. | Loranthaceae |
| <i>Lycium chinense</i> Mill. | Solanaceae |
| <i>Solanum lycopersicum</i> L. | Solanaceae |
| <i>Lygodium japonicum</i> (Thunb.) Sw. | Lygodiaceae |
| <i>Malvaviscus arboreus</i> Dill. ex Cav. | Malvaceae |
| <i>Mangifera indica</i> L. | Anacardiaceae |
| <i>Martynia annua</i> L. | Martyniaceae |
| <i>Melandrium firmum</i> Rohrb. | Caryophyllaceae |
| <i>Miscanthus sinensis</i> Andersson | Poaceae |
| <i>Morus alba</i> L. | Moraceae |
| <i>Murraya koenigii</i> (L.) Spreng. | Rutaceae |

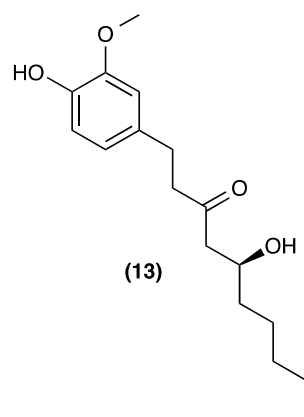
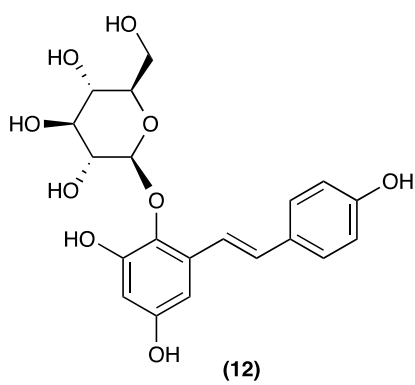
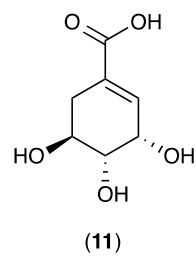
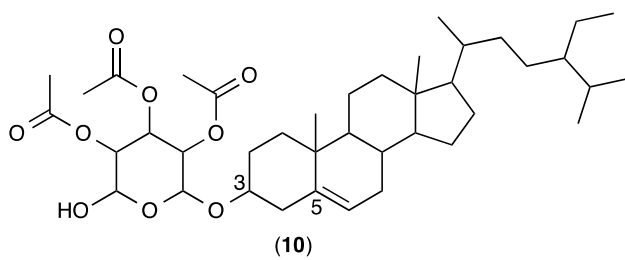
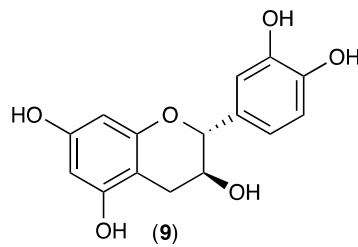
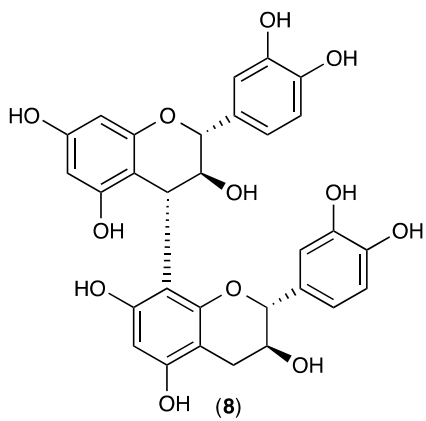
| | |
|--|------------------|
| <i>Musa paradisiaca</i> L. | Musaceae |
| <i>Myrica rubra</i> (Lour.) Siebold & Zucc. | Myricaceae |
| <i>Nardostachys jatamansi</i> DC. | Caprifoliaceae |
| <i>Naringi crenulata</i> (Roxb.) Nicolson | Rutaceae |
| <i>Nigella sativa</i> L. | Ranunculaceae |
| <i>Nothopanax scutellarius</i> (Burm.f.) Merr. | Araliaceae |
| <i>Ocimum gratissimum</i> L. | Lamiaceae |
| <i>Oryza sativa</i> L. | Poaceae |
| <i>Paeonia lactiflora</i> Pall. | Paeoniaceae |
| <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey. | Araliaceae |
| <i>Perilla frutescens</i> (L.) Britton | Lamiaceae |
| <i>Perilla</i> L. | Lamiaceae |
| <i>Phyllanthus emblica</i> L. | Phyllanthaceae |
| <i>Phyllanthus niruri</i> L. | Phyllanthaceae |
| <i>Phyllanthus urinaria</i> L. | Phyllanthaceae |
| <i>Pinus densiflora</i> Siebold & Zucc. | Pinaceae |
| <i>Pinus thunbergii</i> Parl. | Pinaceae |
| <i>Piper nigrum</i> L. | Piperaceae |
| <i>Platycarya strobilacea</i> Siebold & Zucc. | Juglandaceae |
| <i>Platycladus orientalis</i> (L.) Franco | Cupressaceae |
| <i>Polygala senega</i> var. <i>latifolia</i> Torr. et Gray | Polygalaceae |
| <i>Polygonum multiflorum</i> Thunb. | Polygonaceae |
| <i>Prunus mira</i> Koehne | Rosaceae |
| <i>Prunus persica</i> Batsch | Rosaceae |
| <i>Psoralea corylifolia</i> L. | Fabaceae |
| <i>Pueraria thomsonii</i> Benth. | Fabaceae |
| <i>Punica granatum</i> L. | Lythraceae |
| <i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertn.) DC. | Orobanchaceae |
| <i>Ribes nigrum</i> L. | Grossulariaceae |
| <i>Rosa multiflora</i> Benth. | Rosaceae |
| <i>Rosa rugosa</i> Thumb. var. <i>plena</i> Regl. | Rosaceae |
| <i>Rosmarinus officinalis</i> L. | Lamiaceae |
| <i>Rubus coreanus</i> Miquel | Rosaceae |
| <i>Rumex japonicus</i> Houtt. | Polygonaceae |
| <i>Russelia equisetiformis</i> Schldt. & Cham. | Plantaginaceae |
| <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge | Lamiaceae |
| <i>Salvia plebeia</i> R.Brown | Lamiaceae |
| <i>Sanguisorba officinalis</i> L. | Rosaceae |
| <i>Schisandra nigra</i> Maxim. | Schisandraceae |
| <i>Schisandra</i> Michx. | Schisandraceae |
| <i>Schizandra chinensis</i> Baillon | Schisandraceae |
| <i>Scrophularia buergeriana</i> Miq. | Scrophulariaceae |
| <i>Serenoa repens</i> (W.Bartram) Small | Arecaceae |
| <i>Sesamum indicum</i> L. | Pedaliaceae |
| <i>Sophora angustifolia</i> Siebold & Zucc. | Fabaceae |
| <i>Sophora flavescens</i> Aiton | Fabaceae |
| <i>Stemona japonica</i> (Bl.) Miq. | Stemonaceae |

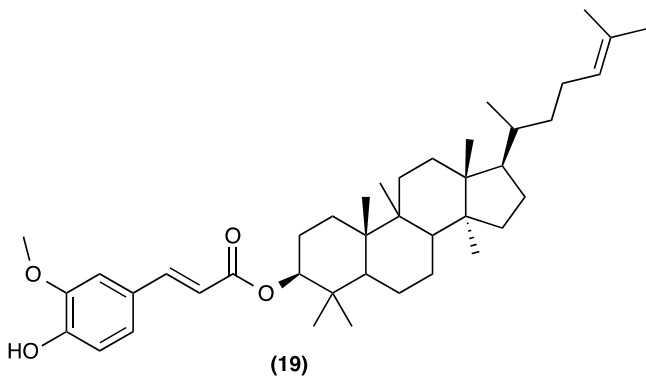
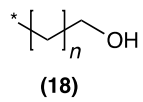
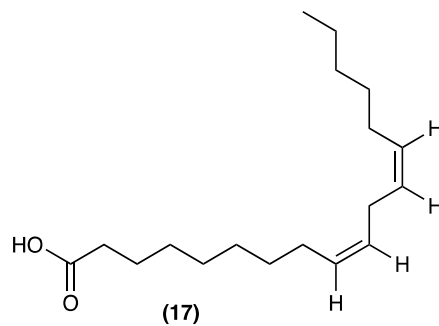
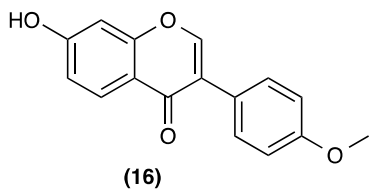
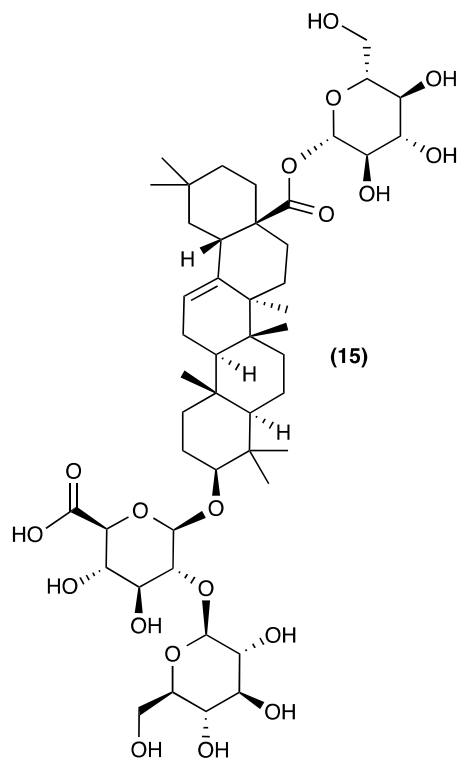
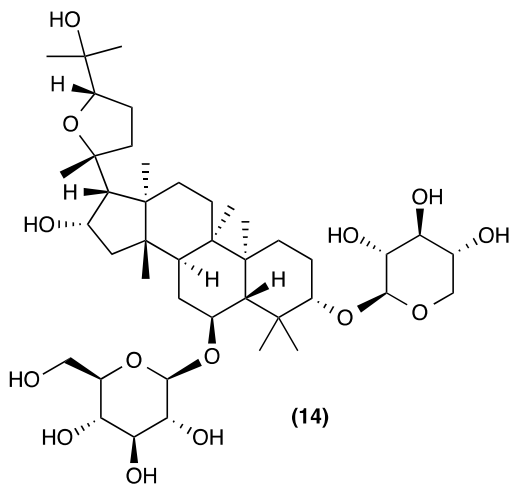
| | |
|---|---------------|
| <i>Sterculia urceolata</i> Sm. | Malvaceae |
| <i>Theobroma cacao</i> L. | Malvaceae |
| <i>Thuja orientalis</i> L. | Cupressaceae |
| <i>Thuja occidentalis</i> L. | Cupressaceae |
| <i>Trichosanthes cucumerina</i> L. | Cucurbitaceae |
| <i>Tridax procumbens</i> L. | Asteraceae |
| <i>Trigonella foenum-graecum</i> L. | Fabaceae |
| <i>Vernonia anthelmintica</i> (L.) Willd. | Asteraceae |
| <i>Vitex rotundifolia</i> L.f | Lamiaceae |
| <i>Wikstroemia retusa</i> A.Grey | Thymelaeaceae |
| <i>Wrightia tinctoria</i> R.Br. | Apocynaceae |
| <i>Zanthoxylum schinifolium</i> Siebold & Zucc. | Rutaceae |
| <i>Ziziphus mauritiana</i> Lam. | Rhamnaceae |
| <i>Zizyphus jujuba</i> Mill. | Rhamnaceae |

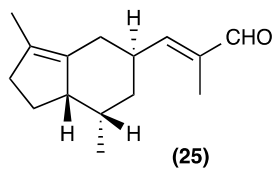
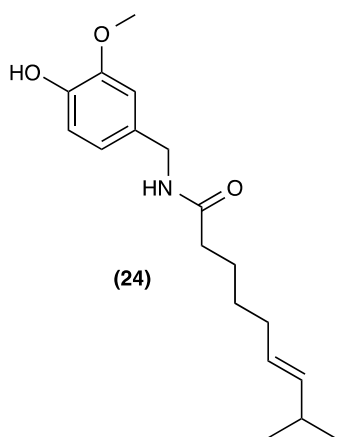
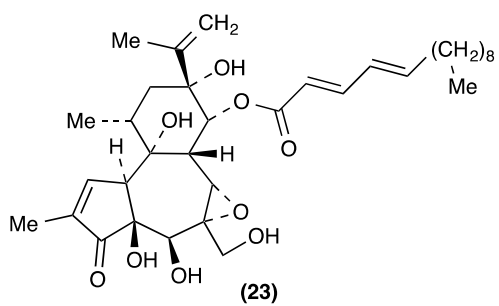
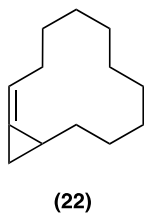
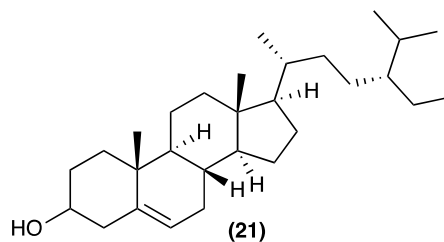
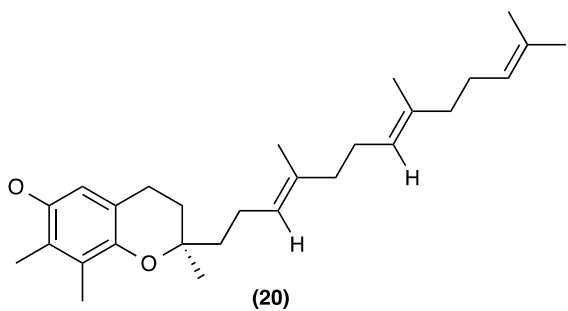
Table S4 Isolated substances.

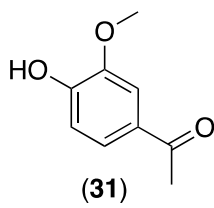
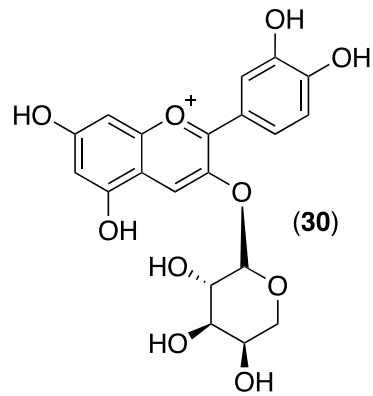
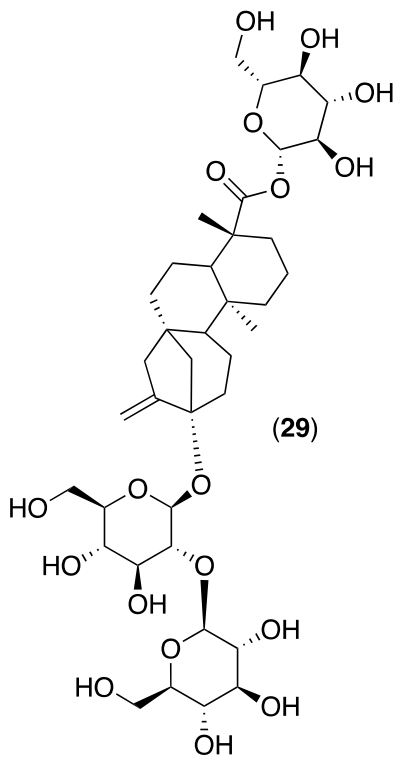
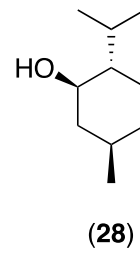
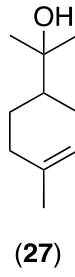
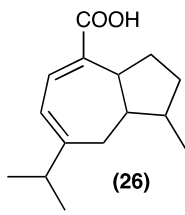
| Number of Isolated substances | Chemical class | References |
|--|-----------------------|-------------------|
| (1) Oleuropein | Iridoid | 104 |
| (2) Cedrol | Sesquiterpenoid | 66, 183 |
| (3) Baicalin | Flavonoid | 114, 115 |
| (4) Lycopene | Carotenoid | 153 |
| (5) Ginsenoside Rb1 | Saponin | 173 |
| (6) Ginsenoside Rd | Saponin | 173 |
| (7) Ginsenoside F2 | Saponin | 99, 172 |
| (8) Procyanidin B-3 | Proanthocyanidin | 68 |
| (9) (+)-Catechin | Flavonoid | 68 |
| (10) Stigmast-5-en-3- <i>O</i> - glucopyranosidetriacetate-5 ¹ -ol | Steroid | 110 |
| (11) Shikimic acid | Carboxylic acid | 79 |
| (12) 2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2- <i>O</i> - β - D-glucoside | Polyphenol | 87 |
| (13) 6-Gingerol | Ketone | 24 |
| (14) Astragaloside IV | Saponin | 116 |
| (15) Ginsenoside Ro | Saponin | 151 |
| (16) Formononetin | Isoflavone | 106 |
| (17) Linoleic acid | Fatty acid | 31, 41 |
| (18) Policosanol | Alcohol | 41 |
| (19) γ -Oryzanol | Sterol Ferulate | 41 |
| (20) γ -Tocotrienol | Tocotrienol | 41 |
| (21) β -Sitosterol | Phytosterol | 31 |
| (22) Bicyclo(10.1.0)tridec-1-ene | Cyclic olefin | 31 |
| (23) 6,7-Epoxy-5-hydroxyresiniferonol -14-(2,4-tetradecadienoate) | Diterpenoid | 31 |
| (24) Capsaicin | Alkaloid | 121 |
| (25) Nardin | Terpenoid | 57 |
| (26) Jatamansic acid | Terpenoid | 57 |
| (27) α -Terpineol | Monoterpene alcohol | 178 |
| (28) L-Menthol | Monoterpene alcohol | 132 |
| (29) Stevioside | Diterpene glycoside | 132 |
| (30) Cyanidin 3- <i>O</i> -arabinoside | Anthocyanin | 125 |
| (31) Apocynin | Acetophenone | 125 |
| (32) WGBP-A2b | Polysaccharides | 32 |
| (33) Fisetin | Flavonoid | 169 |
| (34) Resveratrol | Polyphenol | 169, 196 |
| (35) Physcion | Anthraquinone | 56 |
| (36) Decursin | Coumarin | 150 |
| (37) Timosaponin BII | Saponin | 55 |



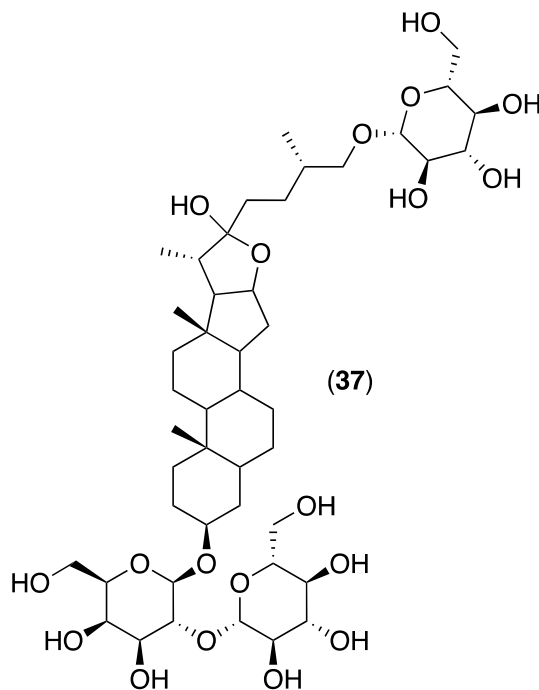
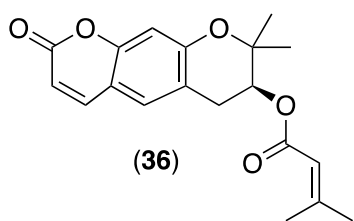
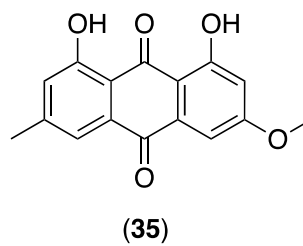
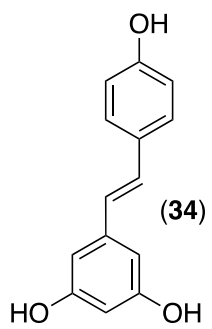
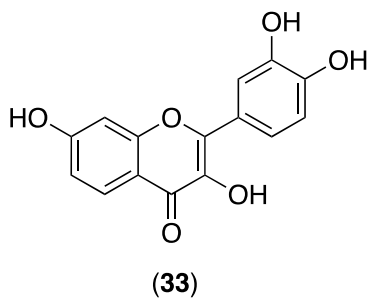








acidic polysaccharides (WGBP-A2)
(32)



5 CONCLUSÃO GERAL

A perda de cabelo pode afetar a autoestima, a imagem corporal e a saúde mental das pessoas, levando a um maior risco de desenvolver problemas emocionais, como ansiedade e depressão. Em alguns casos mais graves, pessoas que lutam com a alopecia podem se sentir tão sobrecarregadas emocionalmente que podem ter pensamentos suicidas.

Encontrar um produto de origem natural para o tratamento da alopecia melhorará a qualidade de vida dos pacientes e ajudará a evitar que as pessoas tirem a vida devido a esta situação, que entendemos não ser apenas estética, mas um problema de saúde pública. Este trabalho de revisão sistemática de escopo sintetiza as evidências dos aspectos metodológicos de estudos experimentais *in vivo*, utilizando espécies vegetais para o tratamento da alopecia.

Os dados sintetizados nesta revisão e o *checklist* elaborado podem apoiar e orientar o desenvolvimento e a execução de pesquisas futuras mais robustas que contribuirão para que um produto natural eficaz e seguro seja aprovado e incluído para o tratamento da alopecia. Além disso, permitirá a comparação, reprodutibilidade e o relato padronizado de resultados, e também direcionará na investigação do mecanismo de ação de compostos com atividade no crescimento capilar.

REFERÊNCIAS

AGHAEI, S. et al. Prevalence of Psychological Disorders in Patients with Alopecia Areata in Comparison with Normal Subjects. **ISRN Dermatology**, v. 2014, p. 1–4, 2014.

AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, n. 8, p. 837–840, 2005.

ALESSANDRINI, A. et al. Androgenetic alopecia in women and men: Italian guidelines adapted from european dermatology Forum/european academy of dermatology and Venereology guidelines. **Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia**, v. 155, n. 5, p. 622–631, 2020.

ALESSANDRINI, A. et al. Common causes of hair loss – clinical manifestations, trichoscopy and therapy. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 3, p. 629–640, 2021.

ALFANI, S. et al. Psychological status of patients with alopecia areata. **Acta Dermato-**

Venereologica, v. 92, n. 3, p. 304–306, 2012.

ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Scoping studies: towards a methodological framework. **International Journal of Social Research Methodology**, v. 8, n. 1, p. 19–32, 2005.

BARTERE, S. A. et al. Exploring the potential of herbal drugs for the treatment of hair loss. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 2, p. 212–223, 2021.

BRASIL. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico**, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, 2014.

CASH, T. F. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: A review of the research literature. **British Journal of Dermatology**, v. 141, n. 3, p. 398–405, 1999.

CHILDS, J. M.; SPERLING, L. C. Histopathology of Scarring and Nonscarring Hair Loss. **Dermatologic Clinics**, v. 31, n. 1, p. 43–56, 2013.

DANIELS, G. et al. Can plant-derived phytochemicals provide symptom relief for hair loss? A critical review. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 41, p. 332–345, 2019.

DHAMI, L. Psychology of Hair Loss Patients and Importance of Counseling. **Indian Journal of Plastic Surgery**, v. 54, n. 4, p. 411–415, 2021.

ELLIS, J. A.; SINCLAIR, R.; HARRAP, S. B. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. **Expert reviews in molecular medicine**, n. November, p. 1–11, 2002.

ESFANDIARI, A.; KELLY, A. P. The effects of tea polyphenolic compounds on hair loss among rodents. **Journal of the National Medical Association**, v. 97, n. 8, p. 1165–1169, 2005.

EZEKWE, N.; KING, M.; HOLLINGER, J. C. The use of natural ingredients in the treatment of alopecias with an emphasis on central centrifugal cicatricial alopecia: a systematic review. **Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 13, n. 8, p. 23–27, 2020.

FRICKE, A. C. V.; MITEVA, M. Epidemiology and burden of alopecia areata: A systematic review. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 8, p. 397–403, 2015.

GRIMSHAW, J. A knowledge synthesis chapter. **Canadian Institutes of Health Research**, p. 1–56, 2010.

HARADA, N. et al. Administration of capsaicin and isoflavone promotes hair growth by increasing insulin-like growth factor-I production in mice and in humans with alopecia. **Growth Hormone and IGF Research**, v. 17, n. 5, p. 408–415, 2007.

HERMAN, A.; HERMAN, A. P. Mechanism of action of herbs and their active constituents used in hair loss treatment. **Fitoterapia**, v. 114, p. 18–25, 2016.

HOOIJMANS, C. R. et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.

HUNT, N.; MCHALE, S. Clinical review The psychological impact of alopecia. **BMJ**, v. 331, n. 7522, p. 951–953, 2005.

JANKOVIC, S. M.; JANKOVIC, S. V. The control of hair growth. **Dermatology Online Journal**, v. 4, 1998.

JOSHI, P. S. et al. Phytotherapeutic interventions using rodent models of hair loss: Current research and future strategy. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 82, n. 5, p. 833–842, 2020.

JUNQUEIRA; CARNEIRO. **Histologia básica: texto e atlas**. 13 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2018.

KATOULIS, A. C. et al. Quality of life and psychosocial impact of scarring and non-scarring alopecia in women. **Journal of the German Society of Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 137–141, 2015.

KAUFMAN, K. D. Androgens and alopecia. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 198, n. 1–2, p. 89–95, 2002.

KOPARDE, A.; DOIJAD, R.; MAGDUM, C. Natural Products in Drug Discovery. In: **Pharmacognosy - Medicinal Plants**, p. 1–20, 2019.

KWON, O. S. et al. Human hair growth enhancement in vitro by green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG). **Phytomedicine**, v. 14, n. 7–8, p. 551–555, 2007.

LAYEGH, P. et al. A comparative study on the prevalence of depression and suicidal ideation in dermatology patients suffering from psoriasis, acne, alopecia areata and vitiligo. **Iranian Journal of Dermatology**, v. 13, p. 106–111, 2010.

LEE, H. H. et al. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A

systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 3, p. 675–682, 2020.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, v. 339, 2009.

LOLLI, F. et al. Androgenetic alopecia: a review. **Endocrine**, v. 57, n. 1, p. 9–17, 2017.

LOURITH, N.; KANLAYAVATTANAKUL, M. Hair loss and herbs for treatment. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 12, n. 3, p. 210–222, 2013.

MUNN, Z. et al. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **Medical Research Methodology**, v. 18, n. 143, p. 1–7, 2018.

NOOR, N. M. et al. The potential of androgenic alopecia management from plant derivatives. **Food Research**, v. 4, p. 1–13, 2020.

OKHOVAT, J. P. et al. Association between alopecia areata, anxiety, and depression: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 88, n. 5, p. 1040–1050, 2019.

ORASAN, M. S. et al. Hair loss and regeneration performed on animal models. **Clujul Medical**, v. 89, n. 3, p. 327–334, 2016.

OTBERG, N.; FINNER, A. M.; SHAPIRO, J. Androgenetic Alopecia. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 36, n. 2, p. 379–398, 2007.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **PLoS Medicine**, v. 18, n. 3, p. 1–15, 2021.

PATEL, S. et al. Evaluation of hair growth promoting activity of *Phyllanthus niruri*. **Avicenna journal of phytomedicine**, v. 5, n. 6, p. 512–519, 2015.

PAUS, R.; COTSARELIS, G. The Biology of Hair Follicles. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 7, p. 491–497, 1999.

PETERS, M. D. J. et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. **JBI Evidence Synthesis**, v. 18, n. 10, p. 2119–2126, 2020.

- PHILLIPS, T. G.; SLOMIANY, W. P.; ALLISON, R. Hair loss: common causes and treatment. **American family physician**, v. 96, n. 6, p. 371–378, 2017.
- PRATT, C. H. et al. Alopecia areata. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 1–17, 2017.
- PRESLEY, C. L. et al. A Scoping Review of Pharmacotherapy, Complementary, and Alternative Medicine (CAM), and Surgical Therapies for Androgenic Alopecia. **Current Dermatology Reports**, v. 10, n. 2, p. 48–54, 2021.
- RAMOS, P. M. et al. Dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, p. 39–52, 2020.
- RAMOS, P. M. et al. Dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 98, n. 4, p. 506–519, 2023.
- RINALDI, S.; BUSSA, M.; MASCARO, A. Update on the treatment of androgenetic alopecia. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 1, p. 54–58, 2016.
- ROGERS, N. E.; AVRAM, M. R. Medical treatments for male and female pattern hair loss. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 59, n. 4, p. 547–566, 2008.
- ROH, S. S. et al. The hair growth promoting effect of *Sophora flavescens* extract and its molecular regulation. **Journal of Dermatological Science**, v. 30, n. 1, p. 43–49, 2002.
- SACKETT, D. L. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**, v. 312, n. 3, p. 71–72, 1996.
- SEMALTY, M. et al. Alopecia and the herbal drugs: an overview of the current status. **Adv. Biomed. Pharma.**, v. 32, n. 6, p. 246–254, 2015.
- SEVERI, G. et al. Androgenetic alopecia in men aged 40–69 years: prevalence and risk factors. **British Journal of Dermatology**, v. 149, p. 1207–1213, 2003.
- SINCLAIR, R. D. Alopecia areata and suicide of children. **Medical Journal of Australia**, v. 200, n. 3, p. 145, 2014.
- SINGH, S.; MAJUMDAR, D. K. Evaluation of antiinflammatory activity of fatty acids of *Ocimum sanctum* fixed oil. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 35, n. 4, p. 380–383, 1997.
- STENN, K. S.; PAUS, R. Controls of hair follicle cycling. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 1, p. 449–494, 2001.

TAI, T.; KOCHHAR, A. Physiology and medical treatments for alopecia. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 28, n. 2, p. 149–159, 2020.

TONIN, F. S.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. **Evidence-Based Practice And Health Technology Assessment: An Introductory Guideline**. CIPF, 2021.

TOUSSI, A. et al. Psychosocial and psychiatric comorbidities and health-related quality of life in alopecia areata: A systematic review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 85, n. 1, p. 162–175, 2021.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA Approves First Systemic Treatment for Alopecia Areata**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-systemic-treatment-alopecia-areata>>.

ZHOU, C. et al. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 61, n. 3, p. 403–423, 2021.