

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DA ALOPECIA

Bruna Kimie Nakatu

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):
Profa. Dra. Nádia Araci Bou Chacra

São Paulo
2023

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURA.....	2
RESUMO.....	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. OBJETIVO.....	5
3. METODOLOGIA.....	6
3.1. Estratégias de pesquisa	6
3.2. Critérios de inclusão	6
3.3. Critérios de exclusão	6
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
4.1. Tipos de alopecia	7
4.1.1 Alopecia androgenética	7
4.1.2 Alopecia areata	8
4.2. Tratamentos convencionais e suas limitações	8
5. RESULTADO E DISCUSSÃO.....	12
6. CONCLUSÃO.....	25
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Alopecia areata
ACP	Acetato de ciproterona
AGA	Alopecia androgenética
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DPPC	Dipalmitoilfolfatidilcolina
DUT	Dutasterida
EE	Eficiência de encapsulação
FDA	Food and Drug Administration
FNS	Finasterida
HA	Ácido hialurônico
HaCaT	Queratinócitos
HET-CAM	Modelo da membrana cório-alantoide de ovo embrionado de galinha
HFDPC	Células papilares dérmicas de folículo humano
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
L929	Fibroblastos
MXD	Minoxidil
NE	Nanoemulsão
NLC	Carreador lipídico nanoestruturado
NP	Nanopartícula
PDI	Índice de polidispersão
PLA	Poli(ácido lático)
PLGA/PLLGA	Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)
SLN	Nanopartícula lipídica sólida
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
ZP	Potencial zeta

RESUMO

NAKATU, B.K. **Aplicação da nanotecnologia no tratamento da alopecia.** 2023. no. 1-29. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Alopecia é uma condição clínica caracterizada pela perda progressiva de cabelo. Os tratamentos atualmente aprovados para alopecia ainda são limitados e possuem baixa eficácia, interferindo no sucesso terapêutico. Uma alternativa à pesquisa de novos fármacos é a utilização de nanotecnologia sobre os fármacos já existentes. O objetivo do presente trabalho é efetuar análise crítica da literatura referente aos sistemas nanoestruturados para o tratamento de alopecia. Para tanto, foram realizados levantamentos bibliográficos dos últimos 6 anos relacionados à alopecia e nanotecnologia. Ao todo, 11 fármacos/ativos em 19 sistemas nanoestruturados foram avaliados, sendo 10 sistemas lipídicos, 8 sistemas poliméricos e 1 nanocristal. As nanopartículas variaram entre 9,3 e 339,0 nm em tamanho, 68 e 100% em eficiência de encapsulação e 7 e 180 dias em estabilidade física. Os principais ensaios in vitro e ex vivo realizados foram liberação do fármaco/ativo, liberação folicular, permeação cutânea, citotoxicidade e viabilidade celular, e os in vivo foram avaliações de segurança da nanoestrutura, de crescimento capilar, de irritação cutânea, de liberação transdérmica e de captação folicular. Os sistemas nanoestruturados foram eficazes na liberação e no acúmulo dos fármacos/ativos nos folículos capilares, aumentam a taxa de crescimento do cabelo, prolongam a liberação de fármaco/ativo e não são citotóxicos. Conclui-se que a aplicação da nanotecnologia demonstra resultados promissores, de forma a aumentar a eficácia do tratamento tópico da alopecia e reduzir os efeitos adversos dermatológicos e sistêmicos. Entretanto, um dos maiores desafios é a manutenção da estabilidade física das nanoestruturas, visto que elas não se mantêm estáveis por muito tempo, o que possivelmente inviabiliza a comercialização em larga escala de tais produtos.

Palavras-chave: alopecia, tratamento, nanotecnologia, nanoestrutura

1. INTRODUÇÃO

Além de sua importância fisiológica, o cabelo tem importante função social, sendo sua aparência indicador de saúde, idade e vitalidade (PEREIRA-SILVA et al., 2021). Sendo assim, os transtornos capilares, como a alopecia, podem impactar na autoestima e qualidade de vida dos pacientes (KATZER, LEITE JUNIOR, et al., 2019).

Alopecia é uma condição clínica caracterizada pela perda progressiva de cabelo (PEREIRA et al., 2018), causada por predisposição genética, desequilíbrio hormonal, infecção ou causas idiopáticas, podendo afetar tanto homens quanto mulheres (SALIM; KAMALASANAN, 2020). Cerca de 50% dos homens, com idades entre 30 e 50 anos, e 15 a 30% das mulheres com 30 anos ou mais sofrem perda de cabelo (PEREIRA et al., 2018). É um dos transtornos dermatológicos mais prevalentes que afetam a população global, gerando mercado que movimenta bilhões de dólares anualmente em âmbito global (CARDOSO et al., 2021).

Apesar do mercado para tratamento da alopecia estar continuamente em alta demanda, os tratamentos aprovados ainda são limitados, sendo resumidos à finasterida via oral e aplicações tópicas de minoxidil (CARDOSO et al., 2021). Além disso, estes tratamentos convencionais possuem eficácia limitada, pois não conseguem liberar adequadamente os fármacos nos folículos capilares, e podem gerar efeitos colaterais, interferindo no sucesso terapêutico (GU et al., 2022).

Uma alternativa à pesquisa de novos fármacos é a utilização de novas tecnologias sobre os fármacos já existentes, a fim de melhorar propriedades físico-químicas e reduzir efeitos colaterais indesejados, tornando o tratamento mais viável. A nanotecnologia tem sido muito abordada para tratamento tópico da alopecia, uma vez que nanopartículas tendem a penetrar e se acumular nos folículos capilares, aumentando a concentração de fármaco no local de ação. Adicionalmente, os sistemas nanoestruturados são biocompatíveis com a pele, melhorando os efeitos relacionados à formulação, como as irritações (PEREIRA et al., 2018).

Nesse contexto, diversas nanoestruturas, como nanopartículas lipídicas e nanopartículas poliméricas, têm sido investigadas e propostas como tratamento tópico para alopecia, a fim de aumentar a especificidade na liberação de ativos aos folículos capilares.

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem por objetivo efetuar análise crítica da literatura referente aos sistemas nanoestruturados para o tratamento de alopecia. Além disso, serão indicadas as principais desvantagens dos tratamentos dessa condição prescritos atualmente.

3. METODOLOGIA

3.1. Estratégias de pesquisa

Para a realização do trabalho foram efetuados levantamentos bibliográficos em base de dados como *PubMed* e *Google Scholar*, referente a artigos relacionados à alopecia e nanotecnologia. Foram selecionados artigos empregando as palavras-chave “alopecia”, “nanotechnology AND alopecia”, “nanoparticles AND alopecia”, “nanostructured system AND alopecia”, “minoxidil”, “finasteride”, “hair loss” e suas respectivas correlações em português. A partir dos resultados de pesquisa, foi realizada análise das publicações.

3.2. Critérios de inclusão

Foram selecionados artigos científicos publicados nos últimos 6 anos (2017 a 2023), em inglês ou português, referentes ao uso da nanotecnologia no tratamento da alopecia. Foram avaliados apenas os estudos que abordam as alopecias androgenética e/ou areata e que contenham envolvimento ou citação da nanotecnologia.

3.3. Critérios de exclusão

Foram desconsiderados artigos referentes à nanotecnologia e alopecia anteriores a 2017 e artigos que abordam outros tipos de perda de cabelo, além das alopecias androgenética e areata, e outras tecnologias.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Tipos de alopecia

A depender da gravidade, a alopecia pode ser classificada como cicatricial, quando há processo inflamatório e regressão da estrutura folicular, devido à formação irreversível de tecido fibrótico, o que leva à calvície permanente, ou não cicatricial, quando o ciclo capilar é afetado, mas as estruturas funcionais são preservadas (CARDOSO et al., 2021; SALIM; KAMALASANAN, 2020). Dentro das alopecias não cicatriciais, existem dois principais tipos de alopecia, que se diferem de acordo com sua origem: alopecia androgenética (AGA) e alopecia areata (AA), que serão descritos abaixo.

4.1.1 Alopecia androgenética

A AGA é o tipo mais frequente de alopecia (PEREIRA-SILVA et al., 2021), sendo a hereditariedade responsável por 80% de sua predisposição (KATZER, LEITE JUNIOR, et al., 2019). É uma das causas mais comuns de calvície e sua incidência é conhecida por estar associada à idade (SANTOS et al., 2020), de forma que aproximadamente 73% dos homens, predominantemente caucasianos, e 53% das mulheres acima de 80 anos são afetados pela AGA (SANTOS et al., 2020). Pessoas com predisposição genética à AGA possuem folículos capilares com altos níveis de 5 α -redutase, enzima que converte testosterona em diidrotestosterona, que por sua vez se liga a receptores androgênicos e estimula genes responsáveis pelo desenvolvimento da doença (PITTELLA et al., 2020). Altos níveis de diidrotestosterona inibem a multiplicação das células tronco da papila dérmica, o que leva à diminuição do tamanho (miniaturização) dos folículos capilares, e alteram o ciclo capilar, de forma a reduzir a proporção entre folículos nas fases anágena (de crescimento) e telógena (de queda) de 12:1 a 5:1, levando à perda de cabelo. A longo prazo, os folículos se desprendem do músculo eretor do pelo, levando à perda irreversível de cabelo, o que mostra que o diagnóstico precoce e o tratamento nos estágios iniciais da doença são cruciais para evitar a calvície (MISHRA et al., 2021; SALIM; KAMALASANAN, 2020).

Apesar das causas serem as mesmas, a AGA se manifesta em padrões diferentes entre homens e mulheres. Em homens, a redução da densidade capilar e

da espessura do cabelo acomete comumente a parte superior da cabeça. Já em mulheres, a mesma alteração é observada de forma mais difusa em todo couro cabeludo (KATZER et al., 2019).

Outros fatores também podem estar associados à AGA, como estilo de vida, micro inflamações crônicas nos folículos, causadas pela flora microbiana, stress oxidativo, envelhecimento, tabagismo, radiação UV e poluição, e inflamações crônicas generalizadas, causadas pela obesidade, dislipidemia, hipertensão e hiperinsulinemia (KATZER et al., 2019).

4.1.2 Alopecia areata

A AA é considerada uma doença inflamatória autoimune que resulta na perda progressiva de cabelo ou pelo de qualquer área do corpo e atinge aproximadamente 2% da população geral, sendo homens e mulheres igualmente acometidos (MISHRA et al., 2021; YUKUYAMA; ARAÚJO; BOU-CHACRA, 2020). Manifesta-se mais comumente como uma ou mais falhas de formatos circular ou irregular sem pelos ou cabelos, geralmente no couro cabeludo, podendo evoluir à calvície total (alopecia areata total) ou à perda generalizada de pelo e cabelo (alopecia areata universal) (PRATT et al., 2017).

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, os folículos são inativados por conta de inflamação, mas não são destruídos totalmente, sendo o quadro possível de reversão, mesmo quando há perda total dos cabelos

Comorbidades, como depressão, ansiedade e outras doenças autoimunes, como doenças tireoidianas, lúpus eritematoso, vitiligo, psoríases, artrite reumatoide e síndrome do intestino irritável, que causam alterações emocionais, traumas físicos e quadros infecciosos podem desencadear ou agravar o quadro (PRATT et al., 2017).

4.2. Tratamentos convencionais e suas limitações

As opções terapêuticas aprovadas pela FDA (*Food Drug Administration*) e pela *European Medicines Agency* são limitadas a finasterida via oral (1 mg) e minoxidil para uso tópico, na concentração de 2-5% (CARDOSO, TOLENTINO, et al., 2021). A ANVISA aprova ambos os medicamentos e o uso tópico de 17 α -estradiol a 0,025% (KATZER, LEITE JUNIOR, et al., 2019). Apesar dos poucos medicamentos aprovados

para alopecia, médicos frequentemente prescrevem medicamentos *off-label* (medicamento prescrito para uso diferente do aprovado em bula ou uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária) (KATZER et al., 2019). Componentes cosméticos ativos de origem natural também são frequentemente adicionados às formulações tópicas a fim de obter efeitos sinérgicos em promover o crescimento capilar (CARDOSO et al., 2021).

O fármaco minoxidil é um derivado de pirimidina e vasodilatador, originalmente utilizado como anti-hipertensivo. Como tratamento tópico da alopecia, age induzindo a superexpressão do fator de crescimento endotelial vascular, o que aumenta a mitose de queratinócitos na matriz capilar, promovendo engrossamento dos fios e crescimento mais rápido do cabelo, prolonga sua fase anágena e estimula os folículos capilares a iniciarem um novo ciclo (KATZER, LEITE JUNIOR, et al., 2019). É um fármaco com baixa solubilidade em água e na maioria dos solventes orgânicos. Tal característica impõe que as formulações tópicas sejam soluções contendo etanol e propileno glicol, podendo ocasionar irritação, prurido, ressecamento e dermatite. Além disso, formulações etanólicas de minoxidil possuem baixa penetração na pele devido à evaporação do etanol durante a aplicação no couro cabeludo e consequente cristalização do minoxidil. Também se deve considerar o fato de que tais características de formulação não são benéficas para a saúde nem para a aparência do cabelo (CARDOSO, TOLENTINO, et al., 2021). Dessa forma, a eficácia e a adesão ao tratamento podem ser facilmente afetadas.

Com referência à finasterida, esse é um bloqueador irreversível da enzima 5 α -redutase, com ação antiandrogênica na próstata e no couro cabeludo (PEREIRA-SILVA, et al., 2021). Além disso, a finasterida induz a conversão da fase telógena para fase anágena do ciclo capilar (KATZER et al., 2019). A finasterida, quando administrada por via oral, pode causar efeitos adversos sistêmicos, como ginecomastia (aumento das mamas em homens), disfunção erétil, diminuição da libido, transtornos de humor, entre outros (CARDOSO et al., 2021). Além disso, o fármaco pode causar efeitos adversos graves de teratogenicidade e anormalidades genitais. Assim, a FDA não aprova o uso por mulheres (SALIM e KAMALASANAN, 2020). Embora seja aprovada somente sua administração oral, estudos propõem sua administração tópica, sendo opção interessante a fim de minimizar os efeitos sistêmicos. Entretanto, desafios adicionais deverão ser superados, uma vez que a alta lipofilicidade da finasterida dificultam a sua incorporação em veículos

dermatologicamente compatíveis e a sua penetração na pele (CARDOSO, TOLENTINO, *et al.*, 2021).

A **Tabela 1** apresenta os 11 fármacos/ativos empregados no tratamento tópico da alopecia, suas estruturas químicas, massas moleculares e solubilidade em água. Com exceção dos ativos, os fármacos apresentam baixa solubilidade em água, sendo a dutasterida o fármaco com menor solubilidade, e o minoxidil o fármaco com maior solubilidade em água dentre os listados. A baixa solubilidade em água dos fármacos constitui desafio para o desenvolvimento de produtos eficazes. Dessa maneira, visando superar tal desafio, os sistemas nanoestruturados têm demonstrado potencial maior eficácia e segurança no tratamento tópico da alopecia.

Tabela 1: Estrutura molecular, massa molecular e solubilidade em água dos fármacos/ativos empregados no tratamento tópico da alopecia

(continua)

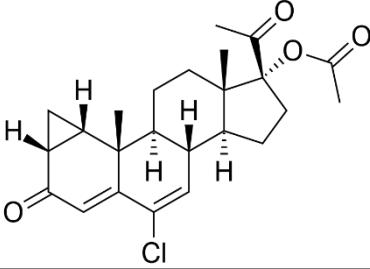
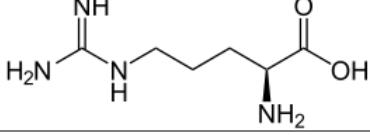
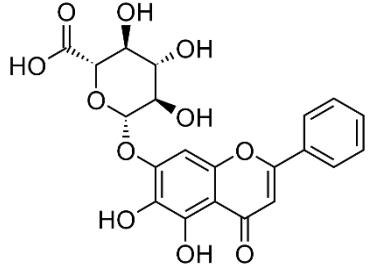
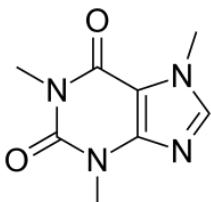
Fármaco/Ativo	Estrutura molecular	Massa molecular	Solubilidade em água
Acetato de ciproterona		416,94 g/mol	51,67 mg/L
Arginina		174,19 g/mol	1,82x10 ⁵ mg/L
Baicalina		446,36 g/mol	54 mg/L
Cafeína		194,19 g/mol	2,17x10 ⁴ mg/L

Tabela 1: Estrutura molecular, massa molecular e solubilidade em água dos fármacos/ativos empregados no tratamento tópico da alopecia

(continuação)

Fármaco/Ativo	Estrutura molecular	Massa molecular	Solubilidade em água
Ciclosporina A		1202,64 g/mol	40 mg/L
Clobetasol		410,91 g/mol	11,67 mg/L
Dutasterida		528,53 g/mol	0,9 mg/L
Finasterida		372,55 g/mol	1,98 mg/L
Latanoprost		432,57 g/mol	12,9 mg/L

Tabela 1: Estrutura molecular, massa molecular e solubilidade em água dos fármacos/ativos empregados no tratamento tópico da alopecia

Fármaco/Ativo	Estrutura molecular	Massa molecular*	Solubilidade em água*
			(conclusão)
Minoxidil		209,25 g/mol	2200 mg/L
Quercetina		302,23 g/mol	60 mg/L

(*): informações retiradas do PubChem®

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

Considerando as limitações mencionadas referentes à eficácia dos produtos indicados para o tratamento tópico da alopecia, diferentes sistemas nanoestruturados têm sido desenvolvidos e avaliados.

Nanotecnologia refere-se à materiais projetados que apresentam tamanho de partícula no intervalo de 1 a 100 nm. Além disso, esses materiais exibem propriedades físicas, químicas ou biológicas únicas associadas a esse tamanho que não são observadas na escala micrométrica. Partículas que apresentam tamanho superior a 100 nm até 1000 nm que apresentam essas propriedades únicas também são consideradas obtidas por nanotecnologia (FDA, 2014).

A **Tabela 2** apresenta os sistemas nanoestruturados contendo os fármacos/ativos para o tratamento tópico da alopecia. Foram avaliados total de 19 sistemas, sendo 10 sistemas lipídicos (6 NLC, 2 nanoemulsões, 1 cubossomo e 1 transferossoma), 8 sistemas poliméricos e 1 nanocristal. Outras características, como composição e método de preparo dos sistemas nanoestruturados, tamanho de partícula, índice de polidispersão (PDI), potencial zeta (ZP), eficiência de encapsulação (EE) e estabilidade física, também estão apresentados na **Tabela 2**.

Os fármacos acetato de ciproterona e clobetasol e o ativo arginina foram encapsulados empregando carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC). Para a ciclosporina A e latanoprostato foram desenvolvidas apenas uma nanoestrutura polimérica referente à cada fármaco. Para a dutasterida foram preparados 3 tipos de nanoestruturas diferentes: nanoemulsão (NE), NLC e polimérica. No caso da finasterida, foram desenvolvidos 1 NLC e 2 sistemas poliméricos, sendo que em um dos sistemas poliméricos, a finasterida foi associada à baicalina. O minoxidil, por sua vez, apresentou 6 nanoestruturas, sendo 2 poliméricas, 1 NLC, 1 NE, 1 cubossomo, 1 transferossoma e 1 nanocristal. Dentre os fármacos avaliados, o minoxidil foi o que apresentou o maior número de nanoestruturas desenvolvidas. No estudo de RAMEZANI et al. (2018), o minoxidil foi analisado em conjunto com a cafeína. A quercetina foi encapsulada empregando sistema híbrido polimérico-lipídico.

Com referência ao tamanho médio da nanopartícula, essa característica variou de 9,3 a 339,0 nm, sendo o menor valor referente à nanoemulsão, obtida por ultrasonicação (CARDOSO; BARRADAS, 2020), e o maior valor refere-se ao sistema nanoestruturado híbrido polimérico-lipídico, obtido por meio de dupla emulsificação com evaporação de solvente e sonicação (DAS; KAURAV; PANDEY, 2019). Os PDIs apresentaram valores menores ou igual a 0,3.

Para o potencial zeta, apenas duas das 19 preparações apresentaram carga positiva: NLC, obtido por meio de ultrasonicação (NOOR et al., 2017), e sistema polimérico, obtido por meio de deslocamento do solvente e deposição interfacial do polímero (USHIROBIRA et al., 2020), ambos contendo dutasterida. Essa característica deve-se ao emprego de quitosana, biopolímero catiônico, na composição das preparações. O percentual de eficiência de encapsulação variou entre 68% e 100%, no qual ambos os valores se referem a NLC: a primeira obtida pelo método de homogeneização à quente e encapsulando arginina (YAZDANI-ARAIZI et al., 2017), e a segunda, contendo finasterida, obtida por homogeneização à alta pressão (PITTELLA et al., 2020).

Das 19 preparações, para apenas 3 foram empregados métodos de alta energia: homogeneização à alta pressão (PITTELLA et al., 2020; WANG et al., 2017), homogeneização à quente (YAZDANI-ARAIZI et al., 2017) e moagem à alta energia (NAGAI et al., 2019). Com relação à estabilidade, apenas um estudo demonstrou a manutenção do tamanho de partícula por período de 180 dias (4°C) (FERNANDES et al., 2020). Os demais estudos apresentaram a estabilidade física entre 7 e 90 dias.

A **Tabela 3** mostra os ensaios in vitro e ex vivo dos sistemas nanoestruturados para o tratamento tópico da alopecia. Os principais ensaios realizados foram: liberação do fármaco/ativo, liberação folicular, permeação cutânea, citotoxicidade e viabilidade celular. Testes adicionais como proliferação celular, irritação, avaliação de segurança, captação celular e acúmulo folicular também foram realizados. O modelo de teste mais utilizado foi célula de difusão de Franz empregando pele de orelha de porco. Peles de outros animais, células papilares dérmicas de folículo humano (HFDPC), fibroblastos (L929) e queratinócitos (HaCaT) humanos, dialisadores, entre outros modelos, também foram utilizados.

A partir dos ensaios in vitro e ex vivo, foi possível observar tendência das nanoestruturas em modificar a liberação de fármaco/ativo e em aumentar a permeação cutânea e o acúmulo de fármaco/ativo nos folículos. Além disso, os estudos relacionados à segurança demonstram que os sistemas nanoestruturados não alteram a viabilidade celular, portanto não apresentam citotoxicidade e são potencialmente seguros para a aplicação tópica. Adicionalmente, 3 estudos foram capazes de comprovar que estímulo físico (massagem manual) durante a aplicação tópica pode aumentar o acúmulo de fármaco/ativo nos folículos capilares (ANGELO et al., 2020; USHIROBIRA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2020). MIR-PALOMO et al., 2020) observou efeito sinérgico entre a finasterida e a baicalina, aumentando a proliferação de células papilares dérmicas, principais responsáveis pelo controle do crescimento capilar.

Por fim, a **Tabela 4** apresenta o desempenho dos sistemas nanoestruturados por meio dos ensaios in vivo. Os testes realizados avaliam a segurança da nanoestrutura, o crescimento capilar, a irritação na pele, a liberação transdérmica e a captação folicular. Os principais modelos utilizados foram: hamster, camundongos e ratos. Apenas um estudo apresentou resultados de ensaios in vivo realizados em humanos.

Os ensaios in vivo demonstram resultados similares aos obtidos in vitro e ex vivo no que tange à permeação cutânea, liberação e acúmulo folicular, tempo de retenção e segurança. Adicionalmente, MIR-PALOMO et al. (2020), MAKHLOUF; ELNAWAWY (2023) e RAMEZANI et al. (2018) comprovam que os fármacos/ativos nanoencapsulados aumentam a taxa de crescimento do cabelo. Adicionalmente,

GHASEMIYEH et al. (2019), demonstra a influência do tamanho das nanopartículas, concluindo que nanopartículas de tamanho médio de 300 nm atingem o folículo capilar com maior eficiência quando comparado à tamanhos maiores. DAS; KAURAV; PANDEY (2019) sugere que um sistema nanoestruturado híbrido, como é o caso do DPPC-PLGA, proporciona meio lipofílico, melhor para adesão de fármacos/ativos hidrofóbicos aos folículos capilares.

Tabela 2: Sistemas nanoestruturados para administração de fármaco/ativo no tratamento tópico da alopecia: características

(continua)

Fármaco/ Ativo	Tipo de nanopartícula	Composição	Tamanho de partícula (nm)	PDI	ZP (mV)	EE (% m/v)	Método de preparo	Estabilidade física	Ref.
Acetato de ciproterona	NLC	Ácido esteárico; colesterol; trioleína; Brij® 35; Brij® 72	99 ± 0,79	-	-35 ± 0,5	99,03 ± 0,47	Emulsificação espontânea/ difusão do solvente	60 dias/2°C e 8°C	(GHASEMIY EH et al., 2019)
Arginina	NLC	Precirol®; ácido oleico; Poloxamer 407	87,34	0,312	-24,6	68 ± 3,4	Homogeneização à quente	-	(YAZDANI- ARAZI et al., 2017)
Ciclosporina A	Polimérico (PLA)	Poly(d,L-lactide); Pluronic® F68	149,7 ± 9,79	0,069 ± 0,005	-16,5 ± 0,6	54,3 ± 1,9	Nanoprecipitação	180 dias/4°C	(FERNANDE S et al., 2020)
Clobetasol	NLC	Ácido esteárico; ácido oleico; lecitina; ácido taurodesoxicólico	173,80 ± 1,35	0,158 ± 0,032	-42,20 ± 3,27	80,83 ± 2,28	Diluição de microemulsão	30 dias/5°C	(ANGELO et al., 2020)
Dutasterida	NE	Tween 80®; Span™ 80, óleo de soja	45,4 ± 2,4	-	-	99,9 ± 0,1	Nanoemulsificaç ão com baixa energia	-	(MEMAR BASHI AVAL et al., 2022)
Dutasterida	NLC	Phosal® 53 MCT; Lutrol® micro 68; quitosana; ácido esteárico	220,1 ± 11,9	0,15 ± 0,02	25,8 ± 1,1	97,8 ± 0,68	Ultrasonicação	60 dias/4°C e 8°C	(NOOR et al., 2017)
Dutasterida	Polimérico	Poly-ε- caprolactone; quitosana	224,9 ± 3,4	0,23 ± 0,01	40,2 ± 0,8	94,7 ± 3,0	Deslocamento do solvente/ Deposição interfacial do polímero	90 dias/8°C e 25°C	(USHIROBIR A et al., 2020)
Finasterida	NLC	Óleo de semente de <i>Passiflora incarnata</i> ; Pluronic® F127	119,56 ± 1,07	0,186 ± 0,02	-	100%	Homogeneização à alta pressão	30 dias/25°C	(PITTELLA et al., 2020)

Tabela 2: Sistemas nanoestruturados para administração de fármaco/ativo no tratamento tópico da alopecia: características

(continuação)

Fármaco/ Ativo	Tipo de nanopartícula	Composição	Tamanho de partícula (nm)	PDI	ZP (mV)	EE (% m/v)	Método de preparo	Estabilidade física	Ref.
Finasterida	Polimérico (PLGA)	Pluronic® F68	316,5 ± 14,44	0,114	-5,71 ± 0,43	79,49 ± 0,47	Emulsificação espontânea/ difusão do solvente	-	(ROQUE et al., 2017)
Finasterida + baicalina	Polimérico (Glicerol- hyalurosomos)	Lipoid® S75; glicerol; hialuronato de sódio	95,0 ± 3,0	~0,2	~-13	~80	Sonicação	30 dias/25°C	(MIR-PALOMO et al., 2020)
Latanoprost	Polimérico	Poly-ε- caprolactone; Tween® 80	197,8 ± 1,2	0,15 ± 0,01	- 30,1 ± 1,8	93,9 ± 0,4	Nanoprecipitação	90 dias/6°C	(OLIVEIRA et al., 2020)
Minoxidil	Polimérico (HA-PLGA)	Ácido hialurônico; Poly(Lactide-co- Glycolide); Tween® 80	243 ± 44,5	0,182	-43,2	55,48	Dupla emulsificação com evaporação de solvente + sonicação	7 dias	(JEONG et al., 2019)
Minoxidil	NLC	Ácido esteárico; Ácido oleico; Tween® 80; Span™ 80	281,4 ± 7,4	0,207 ± 0,009	-32,90 ± 1,23	92,48 ± 0,31	Homogeneização de alta pressão	90 dias/4°C e 25°C	(WANG et al., 2017)
Minoxidil	NE	Óleo de cravo; Kolliphor® P188	9,34 ± 0,17	≤0,2	-	-	Ultrasonicação	90 dias	(CARDOSO; BARRADAS, 2020)
Minoxidil	Nanocristal	Esferas de zircônia; metilcelulose	153 ± 3,8	-	-9,93	-	Moagem alta energia	14 semanas	(NAGAI et al., 2019)

Tabela 2: Sistemas nanoestruturados para administração de fármaco/ativo no tratamento tópico da alopecia: características

(conclusão)

Fármaco/ Ativo	Tipo de nanopartícula	Composição	Tamanho de partícula (nm)	PDI	ZP (mV)	EE (% m/v)	Método de preparo	Estabilidade e física	Ref.
Minoxidil	Polimérico (PLGA)	Poly(L-lactide-co-glycolide); Sunsoft No. 818H	118,9 ± 41,6	-	-2,3 ± 1,7	-	Dupla emulsificação com evaporação de solvente + sonicação	-	(TAKEUCHI; HIDA; MAKINO, 2018)
Minoxidil	Cubossomo	Glyceryl monooleate; Tween® 80; Poloxamer 407	131,10 ± 1,41	0,185 ± 0,0	-23,5 ± 0,42	80,4 ± 4,04	Fusão- emulsificação	45 dias/25°C	(MAKHLOUF; ELNAAWY, 2023)
Minoxidil + cafeína	Transferossoma	Fosfatidilcolina de soja; polisorbato 20; polisorbato 80	-	-	-	-	Hidratação de filme fino	28 dias/25°C	(RAMEZANI et al., 2018)
Quercetina	Polimérico- lipídica (DPPC- PLGA)	Resomer®RG755 S; 1, 2- dipalmitoyl- sn- glycero-3- phosphocholine; álcool polivinílico	339 ± 1,6	0,01 ± 0,02	-32,6 ± 0,51	78 ± 5,5	Dupla emulsificação com evaporação de solvente + sonicação	-	(DAS; KAURAV; PANDEY, 2019)

(-) valor não apresentado; PDI: índice de polidispersão ; ZP: potencial zeta ; EE: eficiência de encapsulação; NLC: carreador lipídico nanoestruturado; NE: nanoemulsão; PLA: Poli(ácido lático); PLGA/PLLG: Poli(ácido lático-co-ácido glicólico); HA: ácido hialurônico; DPPC: dipalmitoilfolatidilcolina; Brij® 35: polyoxyethylene lauryl ether; Brij® 72: steareth-2; Precirol®: gyceryl palmitostearate; Pluronic® F68/ Lutrol® micro 68/ Pluronic ® F68: ethane-1,2-diol;propane-1,2-diol (polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymer); Tween 80®/ Span™ 80: sorbitan monooleate; Phosal® 53 MCT: phosphatidylcholine; Pluronic® F127: poloxamer 407; Lipoid® S75: soybean phospholipids with 70% phosphatidylcholine; Kolliphor® P188: poloxamer 188; Sunsoft No. 818H: glycerin fatty acid ester; Resomer®RG755S : poly(D,L-lactide-co-glycolide)

Tabela 3: Ensaios in vitro/ex vivo dos sistemas nanoestruturados para o tratamento tópico da alopecia

(continua)

Fármaco/Ativo	Tipo de nanopartícula	Ensaios in vitro/ex vivo			Ref.
		Teste	Modelo	Resultado	
Acetato de ciproterona	NLC	Liberação do fármaco	Dialisador	Liberação controlada/mais lenta vs ACP livre	
		Permeação cutânea	Pele de hamster	↑ Permeação cutânea vs ACP livre; ↑ Deposição do fármaco na derme e folículos	(GHASEMIYEH et al., 2019)
Arginina	NLC	Liberação do ativo	Dialisador	Arginina liberada dos NLCs em um padrão cinético de ordem quase zero após cerca de 3 h	(YAZDANI-ARAZI et al., 2017)
Ciclosporina A	Polimérico (PLA)	Liberação do fármaco	Miristato de isopropila	Liberação prolongada por até 48h	
		Permeação cutânea	Célula de difusão de Franz (pele suína abdominal)	↑ Permeação cutânea vs controle*; ↑ Acúmulo do fármaco nos folículos e pouco no estrato córneo vs controle*	(FERNANDES et al., 2020)
		Citotoxicidade	Células NCTC2544	Não altera a viabilidade celular	
Clobetasol	NLC	Liberação do fármaco		Liberação do fármaco sustentada por mais tempo vs solução hidroalcoólica	
		Liberação folicular		↑ Permeação de NLC nos folículos vs solução hidroalcoólica	
			Célula de difusão de Franz	Acúmulo de fármaco nos folículos: formulação convencional < solução hidroalcoólica < NLC; ↑2,4x de fármaco nos folículos quando aplicado com massagem manual por 3 minutos	(ANGELO et al., 2020)
		Permeação cutânea			

Tabela 3: Ensaios in vitro/ex vivo dos sistemas nanoestruturados para o tratamento tópico da alopecia

(continuação)

Fármaco/Ativo	Tipo de nanopartícula	Ensaio in vitro/ex vivo			Ref.
		Teste	Modelo	Resultado	
Dutasterida	NE	Liberação folicular	Pele de orelha de porco	Permeação progressiva no estrato córneo e folículo	(MEMAR BASHI AVAL et al., 2022)
		Viabilidade celular	HaCaT	Não citotóxico	
Dutasterida	NLC	Permeação cutânea	Célula de difusão de Franz (pele de camundongo)	NE mantém a liberação do fármaco por mais de 6 dias	(NOOR et al., 2017)
		Liberação do fármaco	Célula de difusão de Franz (nitrocelulose)	Rápida liberação do fármaco; Liberação mais lenta vs NLC não revestido com quitosana	
Dutasterida	NLC	Permeação cutânea	Célula de difusão de Franz (pele de orelha de porco)	Houve permeação cutânea de DUT encapsulada em NLC com e sem quitosana; ↓ permeação de DUT vs NLC sem quitosana	(NOOR et al., 2017)
		Citotoxicidade	HFDPC	↑ concentração não tóxica máxima em 20 vezes vs DUT sozinha	
Dutasterida	Polimérico	Liberação do fármaco	-	↑ controle de liberação de DUT vs nanocápsula sem quitosana	(USHIROBIRA et al., 2020)
		Liberação folicular	Célula de difusão de Franz (pele de orelha de porco)	↑ acúmulo nos folículos quando aplicado com massagem manual;	
Finasterida	NLC	Viabilidade celular	L929 e HaCaT	Não é citotóxico para fibroblastos e queratinócitos;	(PITTELLA et al., 2020)
Finasterida	Polimérico (PLGA)	Liberação do fármaco	-	Nanopartículas de PLGA apresentaram perfil de liberação prolongada de FNS; 100% da finasterida foi liberada após 3h	(ROQUE et al., 2017)

Tabela 3: Ensaios in vitro/ex vivo dos sistemas nanoestruturados para o tratamento tópico da alopecia

(continuação)

Fármaco/Ativo	Tipo de nanopartícula	Ensaio in vitro/ex vivo			Ref.
		Teste	Modelo	Resultado	
Finasterida + baicalina	Polimérico (Glycerol-hyalurosomes)	Permeação cutânea	Célula de difusão de Franz	↑ taxa de difusão quando aplicado em shampoo	(MIR-PALOMO et al., 2020)
		Avaliação de segurança	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	↑ [finasterida] → ↑ citotoxicidade	
		Proliferação celular	HFDPC	↑ proliferação de células (efeito sinérgico da finasterida com a baicalina) vs controles**	
Latanoprostina	Polimérico	Irritação	HET-CAM	Potencialmente seguro para aplicação tópica ↑ permeação na pele;	(OLIVEIRA et al., 2020)
		Permeação cutânea	Célula de difusão de Franz (pele de orelha de porco)	↑ acúmulo nos folículos quando aplicado com massagem manual; Não houve permeação transdérmica	
		Viabilidade celular	Fibroblastos	Citotoxicidade insignificante	
Minoxidil	Polimérico (HA-PLGA)	Captação celular	HFDPC	Liberação controlada de MXD ↑ eficiência de captação celular vs PLGA/MXD	(JEONG et al., 2019)
		Permeação cutânea	Célula de difusão de Franz	↑ permeação e eficiência na liberação pela via transdérmica	
		Liberação do fármaco	Célula de difusão de Franz	Liberação do fármaco mais rápida vs SLN e formulação convencional	
Minoxidil	NLC	Permeação cutânea	Pele de camundongo	↑ permeação cutânea e retenção vs SLN e formulação convencional	(WANG et al., 2017)

Tabela 3: Ensaios in vitro/ex vivo dos sistemas nanoestruturados para o tratamento tópico da alopecia

(conclusão)

Fármaco/Ativo	Tipo de nanopartícula	Ensaio in vitro/ex vivo			Ref.
		Teste	Modelo	Resultado	
Minoxidil	NE	Liberação do fármaco	Célula de difusão de Franz (acetato de celulose)	↑2x controle de liberação de MXD (por até 6h) vs solução etanólica	(CARDOSO; BARRADAS, 2020)
		Permeação cutânea e acúmulo folicular	Célula de difusão de Franz (orelha de porco)	↑retenção do fármaco nos folículos e derme vs solução etanólica ↑9x penetração de MXD na pele vs solução etanólica; ↑26x penetração de MXD nos folículos capilares vs solução etanólica	
Minoxidil	Cubossomo	Liberação do fármaco	Dialisador	↑ controle de liberação de MXD vs solução de MXD***	(MAKHLOUF; ELNAAWY, 2023)

(-) informação não apresentada; NLC: carreador lipídico nanoestruturado; NE: nanoemulsão; PLA: Poli(ácido lático); PLGA: Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico); HA: ácido hialurônico; HFDPC: células papilares dérmicas de folículo humano; HET-CAM: modelo da membrana cório-alantoide de ovo embrionado de galinha; DUT: dutasterida; FNS: finasterida; MXD: minoxidil; SLN: nanopartícula lipídica sólida; HaCaT: queratinócitos; L929: fibroblastos; (*): nanopartícula de PLA vazia ou solução nanocoloidal sem fármaco; (**): dispersão de FNS, dispersão de baicalina, FNS encapsulada em lipossomas, baicalina encapsulada em lipossomas, FNS e baicalina co-encapsuladas em lipossomas; FNS e baicalina co-encapsuladas em glicerossomas e FNS e baicalina co-encapsuladas em hialurossomas; (***): composição semelhante à disponível no mercado usando a mesma concentração do MXD encapsulado em cubossomo

Tabela 4: Ensaios in vivo dos sistemas nanoestruturados para o tratamento tópico da alopecia

(continua)

Ativo/Fármaco	Tipo de nanopartícula	Ensaios in vivo			Ref.
		Teste	Modelo animal	Resultado	
Acetato de ciproterona	NLC	Liberação folicular	Hamster	300nm, em média, apropriadas para atingir os folículos capilares com maior eficiência	(GHASEMIYEH et al., 2019)
Arginina	NLC	Testes histológicos	Hamster	↑ área dos folículos após 8 semanas vs pele não tratada Administração tópica segura por pelo menos 8 semanas	(YAZDANI-ARAZI et al., 2017)
Finasterida	PLGA	Avaliação de segurança	Humanos	Não causou eritema ou outra reação adversa	(ROQUE et al., 2017)
Finasterida + baicalina	Polimérico (Glycerol-hyalurosomes)	Avaliação do crescimento capilar	Camundongo C57BL/6	↑ taxa de crescimento de pelo vs controles*; ↑ número de folículos; Indução imediata da fase anágena nos folículos	(MIR-PALOMO et al., 2020)
Minoxidil	NLC	Irritação	Camundongo	↓↓ eritema vs fórmula convencional	(WANG et al., 2017)
Minoxidil	Nanocristal	Liberação folicular + avaliação do crescimento capilar	Camundongo C57BL/6	↑ [MXD] no bulbo capilar vs controles**; ↑ eficácia do fármaco; Não causa vermelhidão ou inflamação; ↑ níveis de IGF-1 e VEGF vs controles**	(NAGAI et al., 2019)
Minoxidil	Polimérico (PLLGA)	Liberação transdérmica	Camundongo C3H/He	↑ liberação de MXD nos folículos capilares vs sol. aquosa de MXD	(TAKEUCHI; HIDA; MAKINO, 2018)
Minoxidil	Cubossomo	Avaliação do crescimento capilar + permeação cutânea	Rato Wistar	↑ crescimento do cabelo vs controle*** ↑ tempo de retenção do fármaco na pele ↑ permeação cutânea vs controle***	(MAKHLOUF; ELNAAWY, 2023)

Tabela 4: Ensaios in vivo dos sistemas nanoestruturados para o tratamento tópico da alopecia

(conclusão)

Ativo/Fármaco	Tipo de nanopartícula	Ensaios in vivo			Ref.
		Teste	Modelo animal	Resultado	
		Teste de Draize (irritação) + teste histopatológico		Seguro para aplicação tópica	
Minoxidil + cafeína	Transferossoma	Avaliação do crescimento capilar	Rato Wistar	Crescimento mais rápido do cabelo (comprimento) vs soluções aquosa e hidroalcoólica; Diferente taxa de crescimento vs controles****; ↑ liberação de MXD nos folículos capilares vs sol. aquosa	(RAMEZANI et al., 2018)
Quercetina	Polimérico-lipídica (DPPC-PLGA)	Captação folicular	Ratos Sprague-Dawley	NPs híbridas DPPC-PLGA proporcionam ambiente mais propício para aderir aos folículos	(DAS; KAURAV; PANDEY, 2019)

NLC: carreador lipídico nanoestruturado; PLGA/PLLGA: Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico); DPPC: dipalmitoilfolatidilcolina; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; MXD: minoxidil; NP: nanopartícula; (*): dispersão de FNS, dispersão de baicalina, FNS encapsulada em lipossomas, baicalina encapsulada em lipossomas, FNS e baicalina co-encapsuladas em lipossomas; FNS e baicalina co-encapsuladas em glicerossomos e FNS e baicalina co-encapsuladas em hialurossomos; (**): formulação convencional e microcristal de MXD; (***): composição semelhante à disponível no mercado usando a mesma concentração do MXD encapsulado em cubossomo; (****): transferossoma placebo, solução aquosa de MXD e cafeína e solução hidroalcoólica convencional

6. CONCLUSÃO

A farmacoterapia existente para alopecia apresenta importantes limitações e não é adequada para realizar a liberação do fármaco diretamente aos folículos capilares. Os desafios estão associados ao regime de dose múltipla e efeitos adversos que reduzem a aderência do paciente ao tratamento convencional.

A aplicação da nanotecnologia no tratamento tópico da alopecia demonstra resultados promissores, uma vez que os sistemas nanoestruturados matriciais apresentam liberação modificada e aumentam o acúmulo dos fármacos/ativos nos folículos capilares, de forma a reduzir os efeitos adversos sistêmicos e a aumentar sua biodisponibilidade. Além disso, promovem a permeação cutânea, aumentam a taxa de crescimento do cabelo e não são potencialmente citotóxicos. Entretanto, um dos maiores desafios é a manutenção da estabilidade física dessas nanoestruturas.

Adicionalmente, a possível associação de fármacos à ativos de origem natural e componentes cosméticos, e seus efeitos sinérgicos, indica estratégia promissora para futuros estudos relacionados ao tratamento tópico da alopecia. Essa estratégia fomenta a esperança de tratamentos com maior eficácia capazes de melhorar a autoestima e qualidade de vida de indivíduos que sofrem com os efeitos da alopecia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANGELO, T.; EL-SAYED N.; JURISIC, M.; KOENNEKE, A.; GELFUSO, G.M.; CUNHA-FILHO, M.; TAVEIRA, S.F.; LEMOR, R.; SCHNEIDER, M.; GRATIERI, T. Effect of physical stimuli on hair follicle deposition of clobetasol-loaded Lipid Nanocarriers. *Scientific Reports*, v.10, n.1, p.1–13, 2020.
- CARDOSO, C.O.; TOLENTINO, S.; GRATIERI, T.; CUNHA-FILHO, M.; LOPEZ, R.F.V.; GELFUSO, G.M. Topical treatment for scarring and non-scarring alopecia: An overview of the current evidence. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v.14, p.485–499, 2021.
- CARDOSO, S.A.; BARRADAS, T.N. Developing formulations for drug follicular targeting: Nanoemulsions loaded with minoxidil and clove oil. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v.59, n.101908, 2020.
- DAS, L.; KAURAV, M.; PANDEY, R.S. Phospholipid–polymer hybrid nanoparticle-mediated transfollicular delivery of quercetin: prospective implement for the treatment of androgenic alopecia. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.45, n.10, p.1654–1663, 2019.
- FERNANDES, B.; MATAMÁ, T.; GOMES, A.C.; CAVACO-PAULO, A. Cyclosporin A-loaded poly(d,l-lactide) nanoparticles: A promising tool for treating alopecia. *Nanomedicine*, v.15, n.15, p.1459–1469, 2020.
- FDA. U.S. Food And Drug Administration. *Guidance for Industry. Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology*. 2014. Disponível em: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm257698.htm>. Acesso em 09 maio 2023.
- GHASEMIYEH, P.; AZADI, A.; DANESHAMOUZ, S.; HEIDARI, R.; AZARPIRA, N.; MOHAMMADI-SAMANI, S. Cyproterone acetate-loaded nanostructured lipid carriers: effect of particle size on skin penetration and follicular targeting. *Pharmaceutical Development and Technology*, v.24, n.7, p.812–823, 2019.

GU, Y.; BIAN, Q.; ZHOU, Y.; HUANG, Q.; GAO, J. Hair follicle-targeting drug delivery strategies for the management of hair follicle-associated disorders. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.17, n.3, p.333–352, 2022.

JEONG, W.Y.; KIM, S.; LEE, S.Y.; LEE, H.; HAN, D.W.; YANG, S.Y.; KIM, K.S. Transdermal delivery of Minoxidil using HA-PLGA nanoparticles for the treatment in alopecia. *Biomaterials Research*, v.23, n.1, p.1–10, 2019.

KATZER, T.; JUNIOR, A.L.; BECK, R.; DA SILVA, C. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: Going beyond androgens and anti-androgens. *Dermatologic Therapy*, v.32, n.5, p.1–10, 2019.

MAKHLOUF, A.; ELNAWAWY, T. Hair regrowth boosting via minoxidil cubosomes: Formulation development, in vivo hair regrowth evaluation, histopathological examination and confocal laser microscopy imaging. *International Journal of Pharmaceutics*, v.634, n.122665, 2023.

AVAL, M.M.B.; HOVEIZI, E.; MOMBEINY, R.; KAZEMI, M.; SAEEDI, S.; TAVAKOL, S. Dutasteride nanoemulsion preparation to inhibit 5-alpha-hair follicle reductase enzymes in the hair follicle; an ex vivo study. *IET Nanobiotechnology*, v.17, n.1, p.13–21, 2022.

MIR-PALOMO, S.; NÁCHER, A.; VILA-BUSÓ, O.; CADDEO, C.; MANCA, M.L.; SAURÍ, A.R.; ESCRIBANO-FERRER, E.; MANCONI, M.; DÍEZ-SALES, O. Co-loading of finasteride and baicalin in phospholipid vesicles tailored for the treatment of hair disorders. *Nanoscale*, v.12, n.30, p.16143–16152, 2020.

MISHRA, P.; HANNA, M.; UJJWAL, R.R.; SINGH, V.; KESHARWANI, P. SHUKLA, R. Potential of nanoparticulate based delivery systems for effective management of alopecia. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v.208, n.112050, 2021.

NAGAI, N.; IWAI, Y.; SAKAMOTO, A.; OTAKE, H.; OAKU, Y.; ABE, A.; NAGAHAMA, T. Drug delivery system based on minoxidil nanoparticles promotes hair growth in C57BL/6 mice. *International Journal of Nanomedicine*, v.14, p.7921–7931, 2019.

NOOR, N.M.; SHEIKH, K.; SOMAVARAPU, S.; TAYLOR, K.M.G. Preparation and characterization of dutasteride-loaded nanostructured lipid carriers coated with stearic acid-chitosan oligomer for topical delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.117, p.372–384, 2017.

OLIVEIRA, A.C.S.; OLIVEIRA, P.M.; CUNHA-FILHO, M.; GRATIERI, T.; GELFUSO, G.M. Latanoprost Loaded in Polymeric Nanocapsules for Effective Topical Treatment of Alopecia. *AAPS PharmSciTech*, v.21, n.8, p.1–7, 2020.

PALMIERI, M.G.S.; FERREIRA, K.CB.; VALLE, A.BC. S.; ALEIXO, D.T.; TAVARES, G.D.; CORRÊA, J.O.A.; PITTELLA, F. Development of nanostructures lipid carriers containing finasteride. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v.2, n.1, p.20-27, 2020

PEREIRA, M.N.; USHIROBIRA, C.Y; CUNHA-FILHO, M.; GELFUSO, GM.; GRATIERI, T. Nanotechnology advances for hair loss. *Therapeutic Delivery*, v.9, n.8, p.593–604, 2018.

PEREIRA-SILVA, M.; MARTINS, A.M.; SOUSA-OLIVEIRA, I.; RIBEIRO, H.M.; VEIGA, F.; MARTO, J.; PAIVA-SANTOS, A.C. Nanomaterials in Hair Care and Treatment. *Acta Biomaterialia*, v.142, p.14-35, 2022.

PRATT, C.H.; KING, L.E.; JR.; MESSENGER, A.G.; CHRISTIANO, A.M.; SUNDBERG, J.P. Alopecia areata. *Nature Reviews Disease Primers*, v.3, n.17011, p.1–17, 2017.

RAMEZANI, V.; HONARVAR, M.; SEYEDABADI, M.; KARIMOLLAH, A.; RANJBAR, A.M.; HASHEMI, M. Formulation and optimization of transfersome containing minoxidil and caffeine. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v.44, p.129–135, 2018.

ROQUE, L.V.; DIAS, I.S.; CRUZ, N.; REBELO, A.; ROBERTO, A.; RIJO, P.; REIS, C.P. Design of Finasteride-Loaded Nanoparticles for Potential Treatment of Alopecia. *Skin Pharmacology and Physiology*, v.30, n.4, p. 97–204, 2017.

SALIM, S.; KAMALASANAN, K. Controlled drug delivery for alopecia: A review. *Journal of Controlled Release*, v.325, p.84–99, 2020.

SANTOS, A.C.; PEREIRA-SILVA, M.; GUERRA, C.; COSTA, D.; PEIXOTO, D.; PEREIRA, I.; PITA, I.; RIBEIRO, A.J.; VEIGA, F. Topical Minoxidil-Loaded Nanotechnology Strategies for Alopecia. *Cosmetics*, v.7, n.2, p.1-25, 2020.

Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Alopecia Areata*. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/doencas/alopecia-areata>. Acesso em: 21 abril 2023.

TAKEUCHI, I.; HIDA, Y.; MAKINO, K. Minoxidil-encapsulated poly(L-lactide-co - glycolide) nanoparticles with hair follicle delivery properties prepared using W/O/W solvent evaporation and sonication. *Bio-Medical Materials and Engineering*, v.29, n.2, p.217–228, 2018.

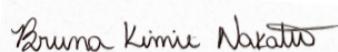
USHIROBIRA, C.Y.; AFIUNE, L.A.F.; PEREIRA, M.N.; CUNHA-FILHO, M.; GELFUSO, G.M.; GRATIERI, T. Dutasteride nanocapsules for hair follicle targeting: Effect of chitosan-coating and physical stimulus. *International Journal of Biological Macromolecules*, v.151, p.56–61, 2020.

WANG, W.; CHEN, L.; HUANG, X.; SHAO, A. Preparation and Characterization of Minoxidil Loaded Nanostructured Lipid Carriers. *AAPS PharmSciTech*, v.18, n.2, p.509–516, 2017.

YAZDANI-ARAZI, S.N.; GHANBARZADEH, S.; ADIBKIA, K.; KOUHSOLTANI, M.; HAMISHEHKAR, H. Histological evaluation of follicular delivery of arginine via nanostructured lipid carriers: a novel potential approach for the treatment of alopecia. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, v.45, n.7, p.1379–1387, 2017.

YUKUYAMA, M. N.; DE ARAÚJO, G.L.B.; BOU-CHACRA, N.A. Nanomaterials for hair care applications. In: NANDA, A.; NANDA, S.; NGUYEN, T.A.; RAJENDRAN, S.; SLIMANI, Y. *Nanocosmetics: Fundamentals, Applications and Toxicity*. 2020. cap.11 p.205–225.

16/05/2023



Data e assinatura do aluno(a)

16/05/2023



Data e assinatura do orientador(a)