

Avaliação da adesão de pacientes a respostas terapêuticas e a efeitos adversos no uso de minoxidil tópico ou oral

Evaluation of patient compliance to therapeutic responses and adverse effects in the use of topical or oral minoxidil

Resumo

Introdução

O minoxidil é um medicamento comum que tem sido cada vez mais prescrito pelos médicos para tratar os mais diversos problemas relacionados com a perda de cabelo, e outros distúrbios capilares podendo ser apresentado tanto na forma tópica quanto na forma oral.

Objetivos

Este trabalho tem por foco avaliar a adesão de pacientes a respostas terapêuticas e aos efeitos adversos no uso de minoxidil tópico e oral, bem como mostrar seus mecanismos de ação, tratamentos adversos e contraindicações.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura direcionada a adesão de pacientes a respostas terapêuticas e aos efeitos adversos no uso de minoxidil tópico e oral, onde foi encontrado periódicos nas bases de dados do PubMed e Google Scholar, no período de 2004 até o ano de 2020.

Resultados

Nos estudos apresentados foi possível verificar que ambos o uso oral e tópico apresentaram relevância significativa, mesmo o minoxidil apresentando uma boa tolerância, o mesmo desencadeia alguns efeitos adversos em pacientes, onde para isso precisa ser analisado de forma minuciosa cada caso.

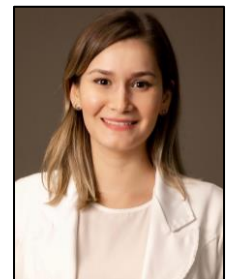
Conclusões

Dado o exposto, o minoxidil tópico é considerado uma opção de tratamento eficaz e seguro para as mais diversas desordens capilares e o minoxidil oral se destaca por ser uma opção alternativa para pacientes que apresentam dificuldade no uso da formulação tópica além de possuir um ótimo nível de segurança.

Abstract

Minoxidil is a common medication that has been increasingly prescribed by physicians to treat a wide range of problems related to hair loss and other hair disorders and can be presented both topically and orally. The objective of this paper is to evaluate the adherence of patients to therapeutic responses and adverse effects in the use of topical and oral minoxidil. A review of literature directed to the area of interest was conducted, where it was found journals in PubMed and Google Scholar databases, in the period from 2013 to 2020. In the studies presented it was possible to verify that both oral and topical use had significant relevance, even though minoxidil has good tolerance, it triggers some adverse effects in patients, which requires a thorough analysis of each case. Given the above, topical minoxidil is considered an effective and safe treatment option for various hair disorders and oral minoxidil stands out as an alternative option for patients who have difficulty using the topical formulation, besides having an excellent safety level.

Autora



Mariana Flores Montero
Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Minoxidil. Minoxidil Tópico. Minoxidil Oral. Tratamento. Efeitos Colaterais.

Keywords

Minoxidil. Topical Minoxidil. Oral Minoxidil. Treatment. Side Effects.

INTRODUÇÃO

A função biológica básica do cabelo é trazer conforto térmico a calota craniana, bem como protegendo-a da radiação ultravioleta, além de fatores psicossociais relacionados ao estilo de vida e saúde de homens e mulheres. Diante disso, o uso de medicamentos para obter uma melhor estrutura capilar e prevenir doenças relacionadas a sua queda tem sido bastante discutido nos últimos tempos a fim de trazer a melhoria contínua do bem-estar humano. Tratamentos dos mais diversos tipos e com o uso dos mais variados medicamentos tem sido de estudado com a finalidade de trazer algo satisfatório e relevante do ponto de vista clínico e estético. A exemplo disso, temos o minoxidil que é um importante medicamento que vem sendo alvo das mais variadas aplicações da medicina moderna ^(1,2).

O minoxidil é uma pró-droga que foi inicialmente estabelecido como um potente agente vasodilatador arterial que foi introduzido pela primeira vez como um medicamento anti-hipertensivo para o tratamento da hipertensão refratária severa nos anos 70. Para ter o efeito de vasodilatador e estimular o folículo capilar o mesmo precisa ser convertido a sulfato de minoxidil pela enzima minoxidil sulfotransferase, onde tal enzima está presente em vários tecidos inclusive alta expressão no fígado e também na bainha radicular externa do folículo piloso, visto que pacientes com maior atividade enzimática propensão a melhor resposta terapêutica. O minoxidil oral apresenta graves efeitos adversos como a hipertricose, sendo usado apenas em casos de hipertensão grave. Logo, em 1987 foi desenvolvido o minoxidil tópico para promover o recrescimento do cabelo e tratar doenças relacionadas a sua queda ⁽³⁻⁶⁾.

O minoxidil tópico esta sendo usado na dermatologia fora do rótulo para vários tipos de doenças relacionas a queda de cabelo como: alopecia, incluindo efluvium telogénico, alopecia areata, hipotricose da sobrancelha, distúrbios da haste capilar, alopecia induzida por quimioterapia, alopecia de tração e alopecias cicatrizantes. Já o minoxidil oral de baixa dose tem sido mais utilizado fora do rótulo para o tratamento da queda de cabelo em adultos, com o objetivo de alcançar uma melhor adesão terapêutica do paciente e eficácia clínica. O uso do minoxidil tópico tem vários desafios que estão relacionados a sua aplicação repetida, consistência do veículo, inconvenientes

cosméticos, implicações financeiras e absorção percutânea limitada. Para melhorar os resultados e aumentar a adesão terapêutica dos pacientes o minoxidil oral de baixa dose se torna uma alternativa para atingir os níveis mais elevados de fármacos sistêmicos e de maior eficácia clínica ^(6, 7).

O minoxidil tópico pode ser encontrado tanto na forma líquida quanto na forma de espuma. Formulações com 2-5% de minoxidil são geralmente utilizados para o tratamento de alopecia em pacientes maiores de 18 anos. Seu uso a longo prazo fornece uma resposta positiva, pois mantém os resultados clínicos, já seu uso descontínuo regride a eficácia do fármaco ⁽⁵⁾.

Haja vista que o minoxidil tópico é uma opção de tratamento eficaz para a queda de cabelo, porém muitos pacientes reclamam por aplicar a medicação duas vezes por dia, onde apresenta uma textura de cabelo indesejável e irritando o couro cabeludo. Logo, o minoxidil oral em dose baixa é também proposto como uma alternativa segura^(8, 9).

Este trabalho tem por objetivo avaliar a adesão de pacientes a respostas terapêuticas e aos efeitos adversos no uso de minoxidil tópico e oral, bem como mostrar seus mecanismos de ação, tratamentos adversos e contraindicações.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

O presente artigo realizou uma revisão da literatura direcionada a área de interesse, que diz respeito a adesão de pacientes a respostas terapêuticas e aos efeitos adversos no uso de minoxidil tópico e oral, onde foi encontrado um total de 20 artigos nas bases de dados PubMed e Google Scholar, no período de 2004 até o ano de 2020, do total selecionado 8 estavam na base de dados PubMed, 12 na base de dados Google Scholar, dos quais todos foram encontrados com repetição nas mesmas bases do Google Scholar. Foram utilizados como fonte de pesquisa artigos, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso, descritos de forma isolada ou combinada com as seguintes palavras-chave: “minoxidil tópico”, “minoxidil oral”, “tratamento” e “efeitos colaterais”, sendo que os materiais explorados nos periódicos foram encontrados tanto na língua

inglesa quanto na portuguesa e selecionados a partir dos que apresentaram maior semelhança e relevância com o tema do presente artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O minoxidil também conhecido por 2,6-diamino-4-piperidinopirimidina-1-óxido pela fórmula empírica ($C_9H_{15}N_5O$) é um derivado da piperidino-pirimidina. Na solução do minoxidil apresenta ingredientes inativos, como a água, etanol e propilenoglicol, que servem de veículos para aumentar a solubilidade do minoxidil. Onde o propilenoglicol tem a capacidade de facilitar de forma eficiente a entrega de medicamentos nos folículos capilares, porém devido a frequente indução de irritação local, foi desenvolvido uma espuma de minoxidil livre de propilenoglicol com ingredientes não medicinais, como: álcool cetílico, álcool estearílico e hidroxitolueno butilado ^(10, 11).

O mecanismo de ação do minoxidil tópico ainda não está bem estabelecido, o mesmo estimula o crescimento capilar. Mas, a sulfotransferase do couro cabeludo transforma minoxidil em sulfato de minoxidil, a forma ativa da molécula, essas variações entre indivíduos na atividade da sulfo-transferase podem ser a causa da discrepância na eficácia do minoxidil. O fluxo sanguíneo cutâneo aumenta 10-15 min. após a aplicação de minoxidil tópico. O minoxidil atua encurtando a fase telogénica, fazendo com que os folículos capilares adormecidos entrem prematuramente na fase anagénica. Nessa fase pode induzir eflúvios telogénicos após o início da terapia, prolongando essa fase e finalmente aumentando o comprimento e diâmetro do cabelo ^(5, 6, 12).

Os efeitos do minoxidil acontecem inicialmente após oito semanas de tratamento com efeitos máximos após quatro meses. Onde o minoxidil atua nos canais de potássio dos músculos lisos vasculares e dos folículos pilosos, induzindo a estimulação da vascularização e microcirculação ao redor dos folículos pilosos que pode causar o crescimento do cabelo, da ativação da prostaglandina-endoperóxido sintetase, inibição dos efeitos andrógenos nos folículos capilares e estimulando-os diretamente. Além de atrasar o envelhecimento das células matrizes, havendo uma prolongação da duração da fase anágena através da ativação da via beta-catenina ⁽⁵⁾.

A queda progressiva de cabelo pode ser detectada a partir da cessação do tratamento nas 12 e 24 semanas. Segundo Suchonwanit, Thammarucha e Leerunyakul, em um estudo feito com o uso de minoxidil na forma líquida que encurtou a fase telógena para 1 a 2 dias em ratos tratados comparado com 20 dias em ratos não tratados foi observado que houve um aumento na taxa de síntese de DNA nos bolbos de anagénio, fazendo com que o minoxidil estimulasse as células germinativas secundárias do folículo telogénico causando uma rápida passagem para a fase anagênica ⁽¹⁰⁾.

Várias linhas de pesquisa evidenciam por meio de observações clínicas, estudos em animais e experiências in vitro que o crescimento do pelo por minoxidil está de alguma forma relacionada com a sua ação como abridor de canais de potássio ⁽¹³⁾.

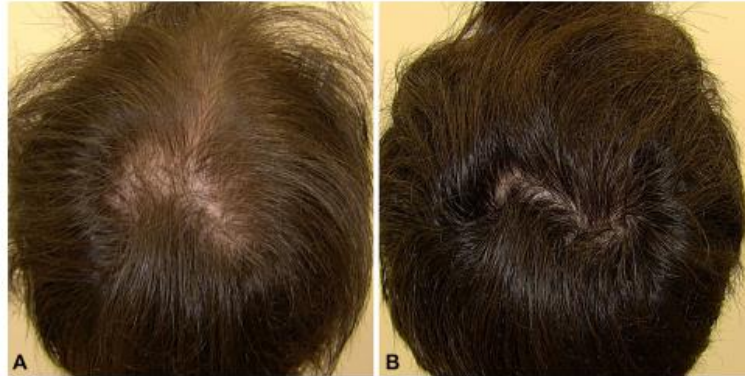
Os riscos dos potenciais efeitos secundários advindos da medicação oral não são suficientes para justificar seu uso. Isso porque o minoxidil oral é metabolizado através do fígado por conjugação com ácido glucurónico e excretado através dos rins em 3-4 horas após a administração, porém a vasodilatação pode persistir por até 72 horas. O peso corporal pode ser aumentado devido a retenção de sódio e fluidos, que em alguns casos graves pode ocorrer a insuficiência cardíaca congestiva, onde 5% dos doentes com mecanismo desconhecido causam o derrame pericárdio ⁽¹⁰⁾.

O tratamento usando o minoxidil tópico é um desafio, pois o mesmo é a única terapia aprovada pela Food and Drug Administration e pela Agência Europeia de Medicina, que embora este tratamento seja eficaz, o seu cumprimento a longo prazo é subotimizado justamente porque é passível de produzir dermatite de contato, textura alterada do cabelo e também dificuldade com a modelação do cabelo ^(14, 15).

Em um estudo apresentado por Jimenez-Cauhe, onde foi incluído 41 homens com idades no intervalo de 20-55 anos que receberam minoxidil oral, sendo que 10 pacientes tiveram uma dose diária de 2,5 mg e outros 31 pacientes com dose de 5 mg. Deste total, 25 pacientes (61%) foram submetidos a outras terapias durante 18 meses enquanto que 16 pacientes tiveram apenas o uso do minoxidil oral (39%). Foi observada que 37 pacientes (90,2%) teve melhoria clínica e 11 (26,8%) apresentou uma melhoria acentuada, quatro (9,8%) teve estabilização e nenhum piorou. Porém todos que tiveram

o minoxidil oral como monoterapia tiveram melhoria clínica e 6 (37,5%) com melhoria acentuada, como pode ser visto na (figura 1) ⁽¹⁶⁾.

Figura 1- Homem de 28 anos com Alopecia androgenética grau II (A) e melhoramento após o uso de minoxidil oral 5 mg em monoterapia depois de 3 meses de tratamento.



Fonte: Jimenez-Cauhe ⁽¹⁶⁾.

Segundo Ramos, um estudo feito com 50 participantes em 24 semanas com os principais resultados expostos, mostrou que obteve aumento médio de 12,2% na densidade capilar para o grupo oral e de 7,2% no grupo tópico, não apresentando diferença significativa entre os grupos ($p=0,09$). Com relação aos fios terminais houve aumento de densidade de 6,0% no grupo oral e 2,7% no grupo tópico, não apresentando diferença significativa entre os grupos ($p=0,17$). De acordo com a análise consensual global de fotografias mostradas na Figura 2 e 3, o minoxidil oral proporcionou melhora em 69,2%, contra melhora de 46,2% do tópico, não apresentando diferença significativa entre os grupos ($p=0,16$). Porém o escore de queda de cabelo foi percebido como diminuído no grupo oral de minoxidil, mas na solução tópica não teve o mesmo resultado ($p < 0,01$) ⁽⁴⁾.

Figura 2- Antes do tratamento (A) e após 24 semanas de tratamento usando minoxidil oral 1 mg por dia.



Fonte: Ramos ⁽⁴⁾.

Figura 3- Antes do tratamento (A) e após 24 semanas de tratamento usando minoxidil tópico 5% por dia.



Fonte: Ramos ⁽⁴⁾.

A partir do que foi exposto por Ramos, o minoxidil oral proporcionou um aumento médio de 20,1 fios/cm², já o minoxidil tópico 5% obteve 13,1 fios/cm² sendo aplicado uma vez ao dia. A partir de análises de estudos anteriores evidenciou-se o aumento de 12,41 fios/cm² com minoxidil 2% tópico duas vezes ao dia em relação ao placebo. Já no grupo oral apresentaram melhora clínica segundo avaliadores cegos em 69% das pacientes, porém nos estudos anteriores com Minoxidil tópico variou de 40 a 70% desse índice ⁽⁴⁾.

Segundo Beach, foram identificados 20 pacientes com 18 mulheres e dois homens, apresentando idade média de 41 anos a quem foi prescrito minoxidil oral. Cerca de 80% dos doentes foram diagnosticados com alopecia androgênica primária ou 20% foram diagnosticados com alopecia de tração, onde foi prescrito um curso inicial de 3 meses. Os resultados mostraram que dezoito em cada 20 pacientes preencheram a

sua prescrição de minoxidil oral e dois foram desencorajados pelos avisos de prescrição. A medicação foi continuada por 78% pacientes na reavaliação. Sendo que os pacientes que interromperam o minoxidil oral mostraram aversão aos comprimidos ou porque esqueceram de tomar além de apresentarem dor de cabeça com stress. Por fim, dos 18 pacientes 33% relataram uma diminuição do desprendimento de cabelo, enquanto que 28% relataram aumento de cabelo do couro cabeludo, sendo que a hipertricose foi relatada em 39% no rosto e braços, porém todos os pacientes continuaram a terapia mesmo sendo afetados devido ao seu benefício perceptível para o seu cabelo ⁽¹⁷⁾.

O minoxidil apresenta uma boa tolerância, porém apresentou alguns efeitos adversos em pacientes como: Efluvium telogênico, eritema, desconforto e sensação de ardor, irritação ou exacerbação da dermatite seborreica, prurido isolado, dermatite de contato alérgico e hipertricose localizada ou generalizada. No efluvium telogênico o minoxidil ocasiona o encurtamento da fase telogénica provocando uma descamação acentuada. Já na dermatite de contato alérgico deve ser realizado um teste de adesivo para determinar os agentes causadores e é ocasionado principalmente pelo minoxidil e propilenoglicol, onde os casos com propilenoglicol podem ser substituídos pela espuma de minoxidil, que por sua vez, apresenta uma menor incidência com 2% comparado ao de 5%, caso os pacientes forem alérgicos ao propilenoglicol, o mesmo deve ser substituído por butilenoglicol, glicerina ou polissorbato. Na hipertricose localizada ou generalizada pode ser ocasionada tanto pelo minoxidil oral ou tópico devido ao prolongamento do minoxidil da anagênese ^(5, 10).

O minoxidil oral é usado em doses que variam de 5 a 40 mg por dia e apresenta como efeitos secundários hipertricose generalizada, taquicardia e edema de pedal. Para indivíduos normotensos, o minoxidil oral tem um efeito hipotenso mínimo permitindo assim sua utilização em pacientes com queda de cabelo. Sendo que o ideal é a utilização de baixas doses para reduzir os efeitos secundários, mas mantendo o folículo capilar estimulado. Ainda não existe uma dose ideal estabelecida para essa finalidade, porém na maioria dos estudos a dose para mulheres varia de 0,25 a 1mg por dia e para homens de 2,5 a 5mg por dia. Logo o minoxidil oral 5 mg diários aumenta significativamente o

crescimento do pé além de ser consideravelmente seguro com efeitos secundários menores de hipertricose e edema de pedal ^(6, 18).

O minoxidil não é indicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade ou a alguns dos componentes da droga como é o caso do propilenoglicol, além de ser contra-indicado para mulheres grávidas ou em fase de amamentação. Há relatos de casos raros em que pacientes apresentaram deficiências congênitas, porém não se sabe que o Minoxidil seja teratogênico. O minoxidil oral está contraindicado para pessoas que apresentam feocromocitoma ou reações prévias de hipersensibilidade aos ingredientes. Os clínicos podem se beneficiar sabendo que o medicamento é metabolizado pelo fígado e excretado pelos rins. No Tabela 1 pode ser visto um resumo a respeito do que foi exposto sobre os fatores predominantes que são a favor e contra tanto para o uso do minoxidil oral quanto do minoxidil tópico ^(5, 19, 20).

Tabela 1- Comparação dos decorrentes do uso de Minoxidil oral e tópico.

	Minoxidil Oral	Minoxidil tópico
A favor	Maior contorno de utilização; Maior aderência ao tratamento; Ausência de prurido; Ausência de dermatites irritantes; Ausência de dermatite de contato alérgica.	Indicado para Alopecia; Maior quantidade de estudos com comprovação científica; Apresentação comercial e possível formulação principal; Sem efeitos secundários sistêmicos.
Contra	Nenhuma indicação em Alopecia; Poucos estudos com comprovação científica; Hipertricose generalizada;	Menos conforto; Menos aderência; Com efeitos secundários locais;

	Hipotensão; Tonturas posturais; Taquicardia de reflexo; Edema maleolar; Pericardite com efusão; Insuficiência cardíaca.	Hipertricose localizada transitória; Eflúvio telogênico transitório; Pruritus; Dermatite irritativa; Dermatite de contato alérgico.
--	--	---

Fonte: Adaptado de Guerra-Tapia , González-Guerra ⁽²⁰⁾.

Diante do que foi exposto nos estudos aqui relatados foi possível perceber que tanto o uso do minoxidil oral quanto do minoxidil tópico apresentou relevância significativa para o tratamento e adesão de pacientes a respostas terapêuticas, apesar de o minoxidil apresentar uma boa tolerância, o mesmo desencadeia alguns efeitos adversos em pacientes, onde para isso precisa ser analisado de forma minuciosa cada caso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O minoxidil é um medicamento comum que tem sido cada vez mais prescrito pelos médicos para tratar os mais diversos problemas relacionados com a perda de cabelo, além de trazer benefícios notáveis aos doentes com distúrbios capilares. Atualmente o minoxidil é usado apenas para o tratamento de alopecia androgenética, porém o mesmo também pode ser usado fora do rótulo para tratar várias desordens capilares, bem como para aumentar o crescimento de pêlos corporais. O minoxidil tópico é considerado uma opção de tratamento eficaz e seguro para as mais diversas desordens capilares, mas que ainda necessita de dados adicionais baseados em provas para algumas aplicações. Já o minoxidil oral se destaca por ser uma opção alternativa para pacientes jovens saudáveis que apresentam dificuldade no uso da formulação tópica além de possuir um ótimo nível de segurança.

REFERÊNCIAS

1. Uzel BPC. Estudo comparativo randomizado cego para avaliar a eficácia e segurança da infiltração intralesional com minoxidil 0,5% versus placebo no tratamento da alopecia androgenética feminina. [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília. [Internet]. 2014 Dez [Citado 2021 out.12];19-156. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/15163>
2. Rebelo AS. Novas estratégias para o tratamento da alopecia. [Dissertação]. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. [Internet]. 2015 [Citado 2021 out.12];6-35. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10437/6180>
3. Stoehr JR, Choi JN, Colavincenzo M, Vanderweil S. Off-Label Use of Topical Minoxidil in Alopecia: A Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. [Internet]. 2019 Jan [Citado 2021 out.12];20(2):237-50. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007/s40257-018-0409-y>
4. Ramos PM. Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% tópico para tratamento da alopecia de padrão feminino: ensaio clínico randomizado. [Tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista (Unesp). [Internet]. 2019 [Citado 2021 out.12];6-42. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/191018>
5. Badri T, Nessel TA, Kumar D. Minoxidil. *StatPearls*. [Internet]. 2023 Fev [Citado 2021 out. 13]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482378/>
6. Lemes LR, Melo DF, de Oliveira DS, de La-Rocque M, Zompero C, Ramos PM. Topical and oral minoxidil for hair disorders in pediatric patients: what do we know so far? *Dermatologic Therapy*. [Internet]. 2020 Jul [Citado 2021 out.13];33(6):e13950. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.13950>
7. Sharma AN, Michelle L, Juhasz M, Muller Ramos P, Atanaskova Mesinkovska N. Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review. *International Journal of Dermatology*. [Internet]. 2020 Jun [Citado 2021 out.13];59(8): 1013-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijd.14933>
8. Randolph M, Tosti A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2021 Mar [Citado 2021 out.13];84(3):737-46. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1009>
9. Panchaprateep R, Lueangarun S. Efficacy and Safety of Oral Minoxidil 5 mg Once Daily in the Treatment of Male Patients with Androgenetic Alopecia: An Open-Label and Global Photographic Assessment. *Dermatology and Therapy*. [Internet]. 2020 Set [Citado 2021 out.14];10(6):1345-57. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007/s13555-020-00448-x>

10. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Design, Development and Therapy*. [Internet]. 2019 Ago [Citado 2021 out.14];13:2777-86. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.2147/dddt.s214907>
11. Rossi A, Cantisani C, Melis L, Iorio A, Scali E, Calvieri S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. [Internet]. 2012 Mar [Citado 2021 out.14];6(2):130-6. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.2174/187221312800166859>
12. Pekmezci E, Turkoğlu M, Gökalp H, Kutlubay Z. Minoxidil downregulates interleukin-1 alpha gene expression in HaCaT cells. *International journal of trichology*. [Internet]. 2018 Jun [Citado 2021 out.14];10(3):108. Disponível em: <https://www.ijtrichology.com/article.asp?issn=0974-7753;year=2018;volume=10;issue=3;spage=108;epage=112;aulast=Pekmezci>
13. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. [Internet]. 2004 Fev [Citado 2021 out.15];150(2):186-94. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05785.x>
14. Rodrigues-Barata R, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Jiménez-Cauhé J, Ortega-Quijano D, Fernández-Nieto D, et al. Low-Dose Oral Minoxidil for Female Pattern Hair Loss: A Unicenter Descriptive Study of 148 Women. *Skin Appendage Disorders*. [Internet]. 2020 Jun [Citado 2021 out.15];6(3):175-6. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1159/000505820>
15. Gupta AK, Foley KA. 5% Minoxidil: treatment for female pattern hair loss. *Skin therapy letter*. [Internet]. 2014 Dez [Citado 2021 out.15];19(6): 5-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25807073/>
16. Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D, et al. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. [Internet]. 2019 Ago [Citado 2021 out.15];81(2):648-9. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.054>
17. Beach RA. Case series of oral minoxidil for androgenetic and traction alopecia: Tolerability & the five C's of oral therapy. *Dermatologic Therapy*. [Internet]. 2018 Set [Citado 2021 out.15];31(6): e12707. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/dth.12707>
18. Lueangarun S, Panchaprateep R, Tempark T, Noppakun N. Efficacy and safety of oral minoxidil 5 mg daily during 24-week treatment in male androgenetic alopecia. *Journal of The American Academy of Dermatology*. [Internet]. 2015 Mai [Citado 2021 out.16];72(5):AB113. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.466>

19. Gomolin A, Litvinov IV, Netchiporouk E. Oral Minoxidil: A Possible New Therapy for Androgenetic Alopecia. *J Cutan Med Surg*. [Internet]. 2020 Jan [Citado 2021 out.17];24(1):88-9. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1177/1203475419879887>
20. Guerra-Tapia A, González-Guerra E. Minoxidil tópico o minoxidil oral en la alopecia.¿Cuál es su elección?. *Más dermatología*. [Internet]. 2020 [Citado 2021 out.17];(32):31-5. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.5538/1887-5181.2020.32.31>