

Inibidores da Janus Kinase na alopecia areata: uma nova possibilidade terapêutica

Janus Kinase inhibitors in alopecia areata: new therapeutic possibilities

Inhibidores de la Janus Quinasa: una nueva posibilidad terapéutica

Amanda Tauana Oliveira e Silva^{1*}, Letícia Nunes Tajra², Denise Coelho de Almeida³, Maysa Mauriz de Galiza Robatini Ramos³, Myrna Beatriz de Melo Oliveira³, Anna Carolina Miola⁴.

RESUMO

Objetivo: Analisar as produções científicas sobre a efetividade dos inibidores da enzima Janus-Kinase (iJAK) no tratamento da Alopecia Areata. **Métodos:** Realizou-se uma revisão integrativa de artigos publicados no período de 2015 a 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol que contemplassem a temática. A busca na literatura foi realizada por meio dos bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde e Pubmed, utilizando-se a combinação dos descritores “Alopecia areata” e “tratamento”. **Resultados:** A partir da análise das publicações e considerando os critérios de inclusão pré-estabelecidos, foram selecionados vinte e um artigos, de um total de mil quatrocentos e cinquenta e oito publicações. **Considerações Finais:** Diante dos resultados, os iJAK são drogas favoráveis e de crescente importância no arsenal do médico dermatologista no tratamento da Alopecia Areata. Seus efeitos colaterais, quando presentes, foram transitórios e sem grande morbidade. Porém, estudos prospectivos e comparativos são necessários para ratificar a eficácia e segurança desses medicamentos a longo prazo no tratamento da Alopecia Areata.

Palavras-chave: Alopecia, Janus Kinase 1, Cabelo.

ABSTRACT

Objective: Analyze scientific productions on the effectiveness of Janus-Kinase (iJAK) enzyme inhibitors in the treatment of Alopecia Areata. **Methods:** An integrative review of articles published from 2015 to 2020, in English, Portuguese and Spanish, was carried out. The literature was searched through the Virtual Health Library databases and Pubmed, using the combination of the descriptors "Alopecia areata" and "treatment". **Results:** From the analysis of publications and considering pre-established inclusion criteria, twenty-one articles were selected from a total of one thousand four hundred and fifty-eight publications. **Final Considerations:** In view of the results, the iJAK are favorable drugs and of growing importance in the arsenal of the dermatologist in the treatment of Alopecia Areata. Their side effects, when present, were transitory and without great morbidity. However, prospective and comparative studies are necessary to confirm the efficacy and long-term safety of these drugs in the treatment of Alopecia Areata.

Keywords: Alopecia, Janus kinase 1, Hair.

RESUMEN

Objetivo: Analizar producciones científicas sobre la eficacia de los inhibidores de la enzima Janus-Kinase (iJAK) en el tratamiento de la Alopecia Areata. **Métodos:** Se llevó a cabo una revisión integradora de los artículos publicados de 2015 a 2020, en inglés, portugués y español. La literatura se buscó a través de las bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud y del Pubmed, utilizando la combinación de los descriptores "Alopecia areata" y "tratamiento". **Resultados:** Del análisis de las publicaciones y considerando los criterios de inclusión preestablecidos, se seleccionaron veintiún artículos de un total de mil cuatrocientas cincuenta y ocho publicaciones. **Conclusión:** A la vista de los resultados, las iJAK son drogas favorables y de creciente importancia en el arsenal del dermatólogo en el tratamiento de la Alopecia Areata. Sus efectos secundarios, cuando se presentaron, fueron transitorios y sin gran morbilidad. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos y comparativos para ratificar la eficacia y la seguridad a largo plazo de estas drogas en el tratamiento de la Alopecia Areata.

Palabras clave: Alopecia, Janus Kinase 1, Cabello.

¹ Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL). Bauru - SP. *E-mail: amandatauana@hotmail.com

² Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina - PI.

³ Centro Universitário Uninovafapi. Teresina - PI.

⁴ Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu - SP.

INTRODUÇÃO

A Alopecia Areata (AA) é uma doença inflamatória e autoimune, não cicatricial, que atinge todos os sexos, faixas etárias e etnias. Clinicamente manifesta-se com perda de pelos em áreas delimitadas do couro cabeludo, formando áreas alopécicas, embora também possa evoluir com a perda de fios da sobrancelha, dos cílios, ou mesmo de múltiplas áreas simultaneamente (YEE B, et al., 2020).

As áreas alopécicas da AA são caracterizadas pela ausência de pelos, porém com pele sem alterações. Entre as variantes clínicas, a AA em placas é a mais comum, formada por uma ou múltiplas áreas alopécicas no couro cabeludo; além desta, observam-se outras formas clínicas, como a AA total, que cursa com a perda de fios em toda a extensão do couro cabeludo e a AA universal, com perda generalizada de fios em todo o corpo. Alguns pacientes apresentam perda difusa dos cabelos sem a formação de áreas delimitadas de alopecia (CRISPIN MK, 2016).

Embora de patogênese ainda pouco compreendida, há evidências de que haja influência autoimune (mediada por células T CD8+), bem como influência ambiental no desenvolvimento da AA, com consequente desregulação imune no folículo piloso, que leva à interrupção do crescimento do ciclo capilar do cabelo anágeno e telogenização precoce, levando à queda da haste (QUIÑONES EGD, et al., 2017).

Apesar do processo inflamatório sobre o folículo piloso interromper a produção da haste, sua localização no bulbo piloso não compromete as células-tronco no *bulge*, o que permite que, caso haja regressão da inflamação, haja produção de novas hastes pelos folículos pilosos previamente afetados (YEE B, et al., 2020).

Aproximadamente 50% dos pacientes com AA recuperam-se espontaneamente dentro de um ano após o diagnóstico, independentemente dos tratamentos empregados. Porém, fatores como a extensão do acometimento, a idade do paciente e o tempo de doença implicam em dificuldades no controle da comorbidade e na consequente repilação da área afetada (RAJABI F, et al., 2018).

A identificação do infiltrado linfocítico em lesões de AA deu origem à hipótese de que há um ataque autoimune nos folículos capilares, que é provavelmente uma consequência da perda de privilégio imunológico mediada por células T imunes (PAUS R, et al., 2018). Atualmente, as abordagens terapêuticas primárias no tratamento de AA incluem medicamentos imunossupressores amplos não específicos administrados sistemicamente ou localmente para diminuir o ataque de células imunes, ou sensibilizadores de contato para redirecionar o ataque autoimune; no entanto, pode levar a eventos adversos (WANG EHC, et al., 2020).

Embora a prevalência de AA seja significativa na população, ainda não há tratamento padrão-ouro para a enfermidade. O estabelecimento de protocolos de tratamento é dificultado pela remissão espontânea que se dá em parcela considerável dos casos, bem como a falta de ensaios clínicos randomizados (COLEMAN E, 2020).

Os tratamentos mais utilizados atualmente são: corticoides tópicos e intralesionais nos casos mais leves e corticoides orais e imunossupressores como o metotrexato, azatioprina e ciclosporina nos casos extensos. Nos pacientes pediátricos, corticoides tópicos de média potência são utilizados, porém há poucas estratégias terapêuticas seguras e eficazes para casos extensos nessa faixa etária (YEE B, et al., 2020; MENDIETA-ECKERT M, et al., 2020).

Embora os tratamentos mais antigos e mais difundidos para Alopecia Areata tenham como base o emprego de corticóides tópicos ou intralesionais, novos tratamentos ganharam espaço na prática médica, principalmente de uso sistêmico. Dentre as novas opções terapêuticas, destacam-se os inibidores da Janus-Kinase (iJAK), como o tofacinibe e ruxolinitibe, que vêm apresentando resultados promissores no tratamento da AA (ISMAIL FF e SINCLAIR R, 2020).

As Janus Associated Kinases (JAK) é um grupo de quatro enzimas intracelulares: JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2) que são envolvidas na transmissão de sinais de múltiplas citocinas, hormônios ou fatores de crescimento. Estas enzimas são capazes de bloquear a inflamação mediada por células T, estudos evidenciaram os benéficos em várias condições inflamatórias, como artrite reumatóide, psoríase e artrite psoriática (GILHAR A, et al., 2019).

Neste contexto, os inibidores de JAK têm sido explorados para o tratamento de pacientes com alopecia areata moderada a grave. No entanto, o tratamento com inibidores de JAK pode provocar alguns eventos adversos, sendo as infecções as mais preocupantes. Os ensaios clínicos com inibidores de JAK tópicos e sistêmicos para alopecia areata estão em andamento e, esperançosamente, serão capazes de fornecer uma melhor compreensão da segurança e eficácia desses medicamentos. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar as produções científicas sobre a efetividade dos inibidores da enzima Janus-Kinase (iJAK) no tratamento da Alopecia Areata.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão do tipo integrativa. Esta pesquisa de revisão integrativa sobre a produção científica a respeito da efetividade dos inibidores da Janus-Kinase (iJAK) no tratamento da alopecia areata foi realizada conforme os pressupostos apresentados por Souza MT, et al. (2010), algumas etapas foram seguidas para a condução desta revisão: formulação da pergunta de pesquisa, idealização do plano de amostragem e as estratégias de coleta de dados, extração dos dados relevantes dos estudos incluídos na revisão e, finalmente, análise e interpretação dos dados. De acordo com as autoras, a base de toda pesquisa é a questão norteadora, pois a mesma determinará as informações relevantes a serem colhidas nas próximas fases.

Para os autores, a busca da literatura é a segunda fase da pesquisa, que segundo Mendes KDS, et al. (2019) trata-se de um “indicador para atestar a confiabilidade, amplitude e o poder de generalização das conclusões da revisão”. Os autores ressaltam ainda que é uma etapa da pesquisa que deve ser descrita minuciosamente, pois, a omissão de procedimentos torna-se uma ameaça à validade da revisão, deixando claro os critérios de inclusão e exclusão adotados para a elaboração da revisão.

A questão norteadora desta pesquisa foi formulada inserindo a identificação de palavras essenciais com a finalidade de possibilitar a localização dos estudos primários disponíveis nas bases de dados, sendo ela: “Quais as evidências científicas disponíveis na literatura sobre os a efetividade dos inibidores da enzima Janus-Kinase (iJAK) no tratamento da Alopecia Areata?”

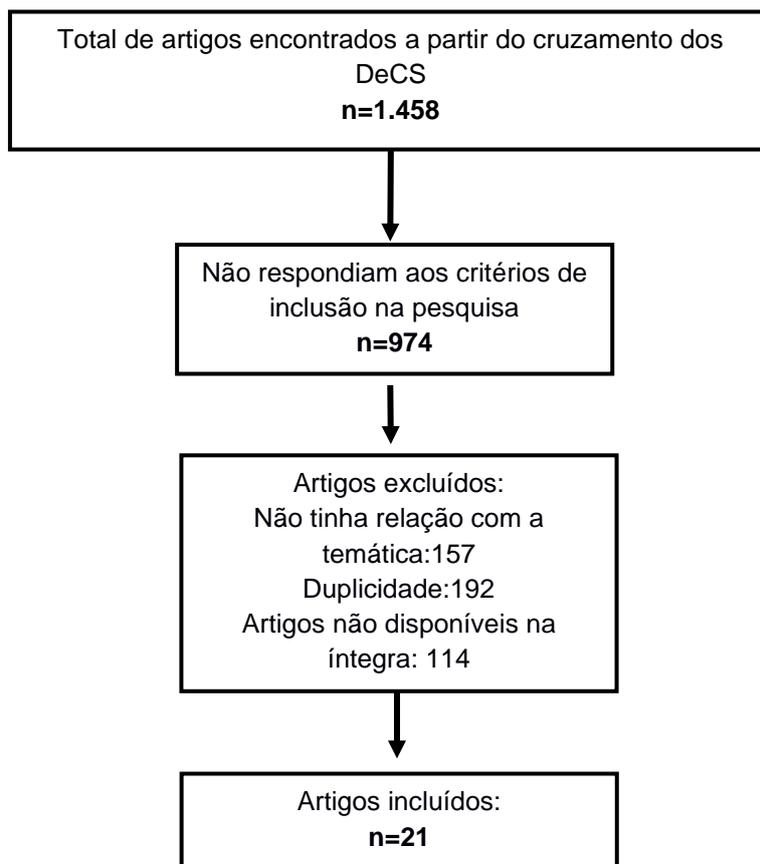
A busca e a seleção dos estudos ocorreram entre os meses de outubro e novembro de 2020. Selecionaram-se as seguintes bases de dados: *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores e palavras-chave utilizados na busca foram aplicados de acordo com particularidades de cada base de dados e obtidos por consulta nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), *Medical Subject Headings* (Mesh) utilizando-se a combinação dos descritores “Alopecia Areata” e “Tratamento”. Além da BVS, foi realizada busca na base de dados PubMed, usando os termos “alopecia areata” AND “treatment” e “alopecia areata” AND “review”.

Os critérios de inclusão foram: artigos científicos sobre tratamento da alopecia areata com inibidores de Janus-Kinase e revisões sobre o tratamento da alopecia areata, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2015 a 2020 a fim de identificar na literatura mais recente o que é publicado sobre a temática. Os critérios de exclusão foram: publicações em línguas não usuais, artigos em duplicata, estudos em modelos animais, dissertações, teses, reportagens, notícias, editoriais, textos não científicos e ensaios clínicos envolvendo os descritores escolhidos, porém sem ênfase no uso de inibidores de iJAK no tratamento da alopecia areata.

Para identificação e seleção dos estudos, estes são avaliados conforme os critérios de inclusão e exclusão. Tal estratégia é realizada por meio da leitura minuciosa dos títulos, resumos e palavras chaves de todas as publicações localizadas pela estratégia de busca, para que se possam determinar quais estudos são os mais relevantes, confiáveis e aplicáveis à questão proposta

Após a análise prévia da observância dos critérios de inclusão, e considerando a leitura exploratória de (título e resumo), obteve-se um quantitativo inicial de 1.458 pesquisas, dos quais 974 não respondiam aos critérios de inclusão na pesquisa, restando apenas 484 que tinham alguma relação com os objetivos propostos, onde 192 delas se tratavam de repetições, 114 era artigos não disponíveis na íntegra, e 157 não tinham relação direta com a temática em questão, no entanto 21 pesquisas respondiam aos objetivos propostos (**Figura 1**).

Figura 1- Fluxograma da busca dos artigos nas bases de dados.



Fonte: Silva ATO, et al., 2020.

Assim, foram extraídas dos 21 artigos selecionados informações sobre: moléculas de inibidores da JAK estudadas, presença de resultados favoráveis ou desfavoráveis ao uso de inibidores da JAK e presença de eventos adversos.

Na análise e interpretação dos dados, os estudos foram apresentados de forma clara e completa, além da descrição das informações pertinentes e detalhadas baseadas em metodologias, sem omitir evidências relacionadas aos estudos selecionados, necessitando assim a elaboração de um material que evidencie todas as fases realizadas pelo pesquisador, incluindo seus resultados a fim de apresentar todo o conhecimento adquirido de forma crítica e criteriosa sobre o tema abordado (MENDES KDS, et al., 2008).

Para análise das informações, foi realizada uma padronização do conteúdo encontrado de acordo com os objetivos propostos. Os resultados foram organizados em tabelas e posteriormente ocorreu a avaliação dos textos na íntegra, realizou-se a análise descritiva dos resultados evidenciados, na qual apresentou-se a síntese de cada estudo incluído na revisão, bem como as comparações entre as pesquisas.

RESULTADOS

Os 21 artigos que responderam aos critérios de inclusão propostos foram publicados entre 2015 e 2020, destacando-se o ano de 2017 com oito publicações sobre a problemática. No período de 2016 e 2018 obteve três produções científicas respectivamente, no ano de 2019 com quatro publicações, no período de 2015 obteve-se duas produções e por fim uma produção no ano de 2020. Entre os periódicos mais relacionados às divulgações das pesquisas foi *Journal of the American of Dermatology* com quadros de publicações neste periódico.

Os artigos possuíram suas informações através dos tópicos: Título, autor/ano, objetivo e principais resultados, os quais foram tabulados e apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Artigos científicos analisados quanto à descrição do uso de inibidores da Janus-Kinase (iJAK) no tratamento da alopecia areata.

Título do Artigo	Autor (Ano)	Periódico	Objetivos	Principais Resultados
JAK inhibition in the treatment of alopecia areata - a promising new dawn?	(ISMAIL F e SINCLAIR R, 2020)	Expert Review of Clinical Pharmacology	Relatar ensaios clínicos randomizados, ensaios abertos, séries de casos e relatos de casos publicados na literatura até o momento e descreve a epidemiologia e fisiopatologia do AA, o mecanismo de ação dos inibidores de JAK e os efeitos adversos identificados.	A descoberta da inibição de JAK representa um grande avanço no tratamento de AA. Os resultados positivos nos primeiros ensaios clínicos de fase 1 e fase 2 permitiram o início dos ensaios clínicos de fase 3 e agora há um sentimento crescente de otimismo entre os pacientes com AA refratária ao tratamento de longa data.
The role of Janus Kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata: A systematic review	(DE OLIVEIRA AB, et al., 2019)	Dermatologic Therapy	Relatar as evidências científicas sobre pacientes com AA submetidos ao tratamento com JAKis e discutir as evidências atuais sobre a eficácia e segurança de seu uso.	Vários estudos clínicos têm mostrado resultados muito promissores no tratamento de AA com fórmulas orais de JAKis. Esses agentes, no entanto, precisam de administração crônica para manter a resposta. As formulações tópicas não apresentaram respostas satisfatórias. O perfil de segurança desses agentes parece ser favorável. A evidência atual é promissora em relação à eficácia e segurança do JAKis oral.
JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis.	(PHAN K, SEBARATNAM DF, 2019)	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Descrever uma série de relatos de casos e pequenos ensaios clínicos relatando resultados promissores dos inibidores da Janus Kinase (JAK) tofacitinibe, ruxolitinibe e baricitinibe para alopecia areata (AA).	O tempo médio para o crescimento inicial do cabelo foi de $2,2 \pm 6,7$ meses e o tempo para o crescimento completo do cabelo foi de $6,7 \pm 2,2$ meses. Todas as 37 recorrências ocorreram quando o tratamento foi interrompido após 2,7 meses. A via oral foi significativamente associada à resposta ao tratamento em comparação à terapia tópica.
The Use of Janus Kinase Inhibitors in Alopecia Areata: A Review of the Literature.	(CROWLEY EL, et al., 2019)	Journal of Cutaneous Medicine and Surgery	Descrever a fisiopatologia de AA, explorar como e por que os inibidores de JAK podem ser usados para o tratamento de AA e revisar relatos de casos publicados, séries de casos e estudos abertos publicados até o momento	Os ensaios clínicos formais estão em andamento e produzirão conclusões mais definitivas sobre a segurança e eficácia dos inibidores de JAK. O surgimento de inibidores de JAK para terapia de AA está mudando a maneira como os profissionais de saúde pensam e tratam o AA.

Título do Artigo	Autor (Ano)	Periódico	Objetivos	Principais Resultados
JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications	(CIECHANOWICZ P, et al., 2019)	Journal of Dermatological Treatment	Resumir e analisar criticamente a eficácia e segurança dos inibidores de JAK em doenças de pele, como psoríase, alopecia areata, dermatite atópica e vitiligo.	A evidência mais forte da eficácia do inibidor de JAK foi estabelecida para o tratamento da psoríase. Além disso, existem dados disponíveis sobre a eficácia potencial dos inibidores de JAK na alopecia areata, dermatite atópica e vitiligo.
Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation and new perspectives on pathogenesis	(STRAZZULLA LC, et al., 2018)	Journal of the American Academy of Dermatology	Descrever as características da Alopecia areata, avaliação clínica e novas perspectivas sobre a patogênese	A causa do AA permanece incompletamente compreendida, embora se acredite que resulte - pelo menos em parte - de uma perda de privilégio imunológico no folículo capilar, destruição do folículo capilar mediada por autoimunidade e a regulação positiva de vias inflamatórias.
Novel therapies for alopecia areata: The era of rational drug development	(WANG E, et al., 2018)	Journal of Allergy and Clinical Immunology	Discutir a evolução e como as novas terapias para AA mudaram ao longo das décadas.	Os tratamentos para a alopecia areata (AA) evoluíram ao longo das décadas de terapias amplas e inespecíficas para aquelas que agora são mais direcionadas e racionalmente selecionadas
Role of janus Kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata	(TRIYANGKULSR I K e SUCHONWANIT P 2018)	Drug design, Development and Therapy	Resumir as evidências da eficácia e segurança de JAKis no tratamento de AA	Entre eles, vários estudos sobre tofacitinibe, ruxolitinibe e baricitinibe em AA foram publicados, demonstrando resultados promissores desses agentes. Ao contrário das formulações orais, a eficácia das formas tópicas de tofacitinibe e ruxolitinibe relatada nesses estudos ainda é insatisfatória e requer melhorias.
Two cases of alopecia areata treated with ruxolitinib: a discussion of ideal dosing and laboratory monitoring	(VANDIVER A, et al., 2017)	International Journal of Dermatology	Relatar dois casos de pacientes com alopecia areata crônica e um paciente com alopecia universal de início agudo tratados com ruxolitinibe oral	Ambos os pacientes apresentaram crescimento sustentado, quase completo, sem complicações hematológicas ou outras complicações após um ano de tratamento. O ruxolitinibe oral tratou a alopecia com eficácia e segurança em duas mulheres.

Título do Artigo	Autor (Ano)	Periódico	Objetivos	Principais Resultados
Management of alopecia areata: Updates and algorithmic approach	(LEE S, e LEE WS 2017)	Journal of Dermatology	Discutir os efeitos terapêuticos de tratamentos existentes e recém-introduzidos com base em sua quantidade, qualidade das evidências e complicações esperadas.	A eficácia a longo prazo dos tratamentos atuais é mínima e a resposta terapêutica varia amplamente. Ensaios clínicos recentes tentaram aplicar métricas terapêuticas, como a ferramenta de gravidade da alopecia, e muitos foram concebidos como estudos controlados randomizados, permitindo uma avaliação mais precisa dos tratamentos existentes.
Topical Janus Kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata	(BAYART CB, et al., 2017)	Journal of the American Academy of Dermatology	Relatar 6 pacientes pediátricos com AA tratados com inibidores tópicos de JAK.	Nestes 6 pacientes pediátricos, as formulações tópicas de tofacitinibe e ruxolitinibe em concentrações de 1% - 2% foram bem toleradas por todos e benéficas para a maioria. A experiência do paciente 4 sugere que uma base lipossomal, embora menos cosmeticamente elegante do que o creme VersaBase, pode fornecer maior eficácia.
Treatment of Alopecia Areata With Tofacitinib	(IBRAHIM O, et al., 2017)	Journal of the American Medical Academy (JAMA) Dermatology	Identificar nos prontuários médicos da Cleveland Clinic por quaisquer pacientes com AA confirmada que foram tratados com tofacitinibe oral (Xeljanz; Pfizer) usando um regime de tratamento sistemático e padronizado.	Identificamos 13 pacientes com AA que foram ou estão sendo tratados com tofacitinibe. A queda de cabelo média (DP) pré-tratamento no couro cabeludo foi de 93% (11,5), com 2 pacientes com alopecia total e 7 pacientes com alopecia universal. Os 11 pacientes restantes continuaram o tratamento. É importante notar que 2 pacientes demonstraram anormalidades lipídicas e hepáticas que foram resolvidas quando a dose foi reduzida
Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options?	(DAINICHI T, e KABASHIMA K, 2017)	Journal of Dermatological Science	Descrever o recente progresso em abordagens multidisciplinares para a epidemiologia, patogênese e novos tratamentos de AA em 996 publicações de janeiro de 2010 a julho de 2016.	A alopecia areata (AA) é comum e estressante que resulta em queda de cabelo, sendo resistente ao tratamento em alguns casos. Evidências experimentais e clínicas sugerem que o AA é causado por ataque autoimune contra os folículos capilares. É necessária a promoção de novos tratamentos em todo o mundo por meio de estudos apropriados sobre AA.

Título do Artigo	Autor (Ano)	Periódico	Objetivos	Principais Resultados
A Case of Topical Ruxolitinib Treatment Failure in Alopecia Areata	(DEEB M e BEACH RA, 2017)	Journal of Cutaneous Medicine and Surgery	Relatar o tratamento de um paciente com AA em uso de ruxolitinibe tópico.	O tratamento de um idoso de 66 anos com AA com a mesma formulação de ruxolitinibe tópico, onde não induziu o crescimento do cabelo. Nosso relatório demonstra a importância de examinar os fatores que contribuem para a variação na resposta ao tratamento em um ensaio clínico de inibidores tópicos de JAK em AA.
JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class	(DAMSKY W e KING BA 2017)	Journal of the American Academy of Dermatology	Revisar o usos de Inibidores de JAK em dermatologia	Evidências adicionais sugerem que a inibição de JAK pode ser amplamente útil em dermatologia, com relatos iniciais de eficácia em várias outras condições. Os inibidores de JAK podem ser administrados por via oral ou usados topicamente e representam uma nova classe promissora de medicamentos.
Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients	(LIU LY, et al., 2017)	Journal of the American Academy of Dermatology	Avaliar a segurança e eficácia do inibidor Janus Kinase 1/3, tofacitinibe, em uma série de pacientes por um longo período de tempo.	Noventa pacientes preencheram os critérios de inclusão. Dos 65 potenciais respondedores à terapia, definidos como aqueles com alopecia totalis ou alopecia universalis com duração do episódio atual da doença de 10 anos ou menos ou alopecia areata, 77% alcançaram uma resposta clínica, com 58% dos pacientes alcançando uma alteração superior a 50% na pontuação ao longo de 4 a 18 meses de tratamento.
Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata	(KENNEDY CRISPIN M, et al., 2016)	JCI Insight	Avaliar a segurança e eficácia de tofacitinibe em pacientes com Alopecia areata, alopecia totalis (AT) e alopecia universalis (AU) graves.	Os subtipos AA e ophiasis foram mais responsivos do que os subtipos AT e AU. A duração mais curta da doença e a inflamação peribulbar histológica nas biópsias do couro cabeludo pré-tratamento foram associadas à melhora no escore.

Título do Artigo	Autor (Ano)	Periódico	Objetivos	Principais Resultados
Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients	(GUPTA AK, et al., 2016)	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Fornecer evidências da eficácia do tofacitinibe no tratamento da UA.	Nos pacientes foi evidenciado que o crescimento da barba foi significativo aos 3 meses de tratamento. Após 6 meses de tratamento, o crescimento do cabelo era evidente em todo o corpo. Após 8 meses de tratamento, o cabelo do couro cabeludo continuou a crescer mais e mais espesso. Além disso, cílios e sobrancelhas foram estabelecidos.
Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata.	(MACKEY-WIGGAN J, et al., 2016)	JCI Insight	Avaliar o uso Ruxolitinibe oral para induzir crescimento capilar em pacientes com alopecia areata moderada a grave	Nove de doze pacientes (75%) demonstraram uma resposta notável ao tratamento, com crescimento médio do cabelo de 92% no final do tratamento. Os parâmetros de segurança permaneceram amplamente dentro dos limites normais, e nenhum efeito adverso sério foi relatado.
Translational Positioning of Janus Kinase (JAK) Inhibitors in Alopecia Areatá	(BLUME-PEYTAVI, U e VOGT A, 2015)	EBioMedicine	Resumir o posicionamento translacional de inibidores de Janus Kinase	Incorporação em formulações à base de partículas ou mesmo o projeto de nanocarreadores funcionalizados capazes de direcionar infiltrados inflamatórios ao longo do folículo capilar pode ser uma opção para futuros desenvolvimentos em estratégias de gerenciamento de AA. Essa entrega direcionada pode ajudar a aumentar a concentração e eficácia local do medicamento, com redução dos efeitos colaterais sistêmicos.
Reversal of Alopecia Areatá Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib	(JABBARI A, et al., 2015)	EBioMedicine	Relatar o ensaio clínico para examinar a eficácia do baricitinibe , um inibidor de JAK1.	O paciente exibiu uma melhora notável de seu AA com baricitinibe ao longo de vários meses. Estudos in vivo usando o modelo de camundongo C3H / HeJ demonstraram uma forte correlação entre a resolução da assinatura do interferon e a melhora clínica durante o tratamento com baricitinibe.

Fonte: Silva ATO, et al., 2020.

Após a seleção dos artigos, verificou-se quantos desses artigos científicos avaliados analisaram o uso de inibidores da Janus-Kinase (iJAK) para tratamento de alopecia areata e número de artigos analisados que fizeram referência a efetividade do tratamento medicamentoso com inibidores da Janus-kinase (iJAK) no tratamento da alopecia areata e ainda, a presença de efeitos adversos e intolerância decorrentes do emprego desses medicamentos no tratamento da alopecia areata (**Tabela 1**, **Tabela 2** e **Tabela 3**).

Tabela 1 - Número de artigos científicos avaliados que analisaram o uso de inibidores da Janus-Kinase (iJAK) para tratamento de alopecia areata.

Medicamentos	Artigos
Tofacitinibe	14
Ruxolitinibe	16
Baricitinibe	9

Fonte: Silva ATO, et al., 2020.

Tabela 2 - Parecer dos artigos analisados quanto à efetividade do tratamento medicamentoso com inibidores da Janus-Kinase (iJAK) no tratamento da alopecia areata.

Favorável ao Uso	Artigos
SIM	20
NÃO	1

Fonte: Silva ATO, et al., 2020.

Tabela 3 - Implicações adversas do emprego implicações adversas do emprego de inibidores da Janus-Kinase (iJAK) no tratamento da alopecia areata.

Efeitos Adversos	Artigos
Infecções das vias aéreas superiores	6
Linfadenopatia	1
Edema	4
Reação Eritema Multiforme-Like	1
Erupção Morbiliforme	2
Infecções restritas à epiderme	6
Alterações nas transaminases	2
Intolerância	2
Não houve	7

Fonte: Silva ATO, et al., 2020.

Dos estudos analisados, os medicamentos mais frequentemente utilizados foram o Tofacitinibe e o Ruxolitinibe, em 76% dos estudos (**Tabela 1**). Além disso, 96% dos artigos mostraram-se favoráveis ao uso dessa nova modalidade, havendo apenas um único caso que tal tratamento não apresentou resposta terapêutica satisfatória (repilação da placa de alopecia) (**Tabela 2**).

No entanto, o artigo em questão analisou a resposta terapêutica à apresentação tópica do medicamento (roxulitinibe), dificultando a sua comparação aos demais, que abordaram a apresentação oral dos iJAK. Em relação aos eventos adversos, observou-se que os com maior prevalência as infecções das vias aéreas superiores, infecções restritas a epiderme (relatados em 28,57% dos artigos) e edema (19,05%). Além disso, em um terço dos artigos selecionados não houve relato de eventos adversos.

DISCUSSÃO

Alopecia Areata (AA) é uma doença autoimune que ocorre devido ao ataque das células T aos folículos capilares, levando à restrição do crescimento dos fios em áreas circulares do couro cabeludo e resultando em queda de cabelo transitória e não cicatricial, que pode durar de semanas a décadas e que desencadeia uma enorme carga psicológica para o paciente por ela acometido. As opções atuais de tratamento para AA são limitadas e geralmente apresentam resultados insatisfatórios (DE OLIVEIRA AB, et al., 2019).

A inibição farmacológica da família de enzimas Janus Kinase (JAK) tem promovido o crescimento do cabelo e a reversão da distrofia ungueal - que também pode ser desencadeada pela doença - em vários pacientes com AA. Alguns inibidores de JAK que obtiveram sucesso no tratamento da AA são tofacitinibe, ruxolitinibe, baricitinibe (STRAZZULLA LC, et al., 2018; PHAN K, SEBARATNAM DF, 2019).

Os esteroides tópicos são tidos como primeira linha de tratamento, especialmente para pacientes pediátricos, mas são frequentemente inefetivos, de modo que muitos pacientes acabam sofrendo repilificação independentemente do emprego desses fármacos. Outras abordagens tradicionais incluem o uso de esteroides intralesionais e sistêmicos, além de metotrexato, ciclosporina, retinoides, hidroxicloroquina, minoxidil e antralina. Nesse contexto de inefetividade medicamentosa surge e se fortalece cada vez mais o emprego dos iJAK, que vêm gerando grande interesse no meio científico nos últimos anos, com resultados promissores. (CROWLEY EL, et al., 2019)

Janus-Kinase (JAK) é um receptor tirosina Kinase que regula uma série de vias de sinalização de receptores de citocinas, de modo que seus inibidores têm sido aplicados no tratamento de várias doenças inflamatórias crônicas. Estudos clínicos demonstraram a eficácia desses fármacos em doenças inflamatórias da pele, como psoríase e dermatite atópica. Os iJAK têm como resultado esperado não apenas a supressão inflamatória às células imunes - como será explicitado a seguir - mas a sua efetividade também se baseia no reforço da barreira de proteção da pele, demonstrada em modelos animais com dermatite atópica e dermatite de contato. (DAINICHI T e KABASHIMA K, 2017).

A eficácia terapêutica dos inibidores de JAK se baseia no seu potente mecanismo de ação explicitado pelas suas atividades antiinflamatórias amplas e de baixa especificidade. Esse caráter antiinflamatório resulta da capacidade dos iJAK de bloquear diversas vias de sinalização utilizadas por citocinas tipo I e tipo II, reduzindo o número e a atividade de células T, de células dendríticas e de células NK, além da supressão da ativação de macrófagos (BLUME-PEYTAVI U e VOGT A, 2015).

Atualmente sabe-se que as células T de memória CD8+ e NKG2D+ estão envolvidas na mediação da AA, em parte pela via de sinalização da Janus Kinase, o que respalda o tratamento da AA com os iJAK. O emprego dessa medicação é reafirmado pelo uso dos iJAK em estudos clínicos, assim como na condição de “efeito colateral”, quando o iJAK está sendo empregado para tratamento de outra patologia coexistente e acaba observando-se a repilificação de áreas de alopecia de evolução arrastada, com duração de anos, ou até mesmo a repilificação em pacientes com alopecia universal (BLUME-PEYTAVIU e VOGT A, 2015).

Nesse sentido, os inibidores da Janus-Kinase (iJAK) (Tofacitinibe, Baricitinibe e Ruxolitinibe) representam uma nova opção terapêutica no tratamento da AA, especialmente para pacientes resistentes aos tratamentos padronizados (BAYART CB 2015; CIECHANOWICZ P, et al., 2019).

Um importante achado experimental foi a descoberta de que o bloqueio das vias de sinalização comuns dos receptores de citocinas poderia reverter a AA em camundongos, o que contribuiu para a elucidação de fatores-chave na patogênese da AA (MACKAY-WIGGAN J, et al., 2016).

Ao reproduzir ensaios clínicos com baricitinibe em camundongos, o crescimento de cabelo foi observado de forma consistente em comparação ao grupo controle. Os camundongos tratados exibiram inflamação substancialmente reduzida - conforme avaliado por coloração hematoxilina-eosina - infiltração de CD8 reduzida e expressão de MHC de classe I e classe II reduzida quando comparados com camundongos não tratados (CROWLEY EL, et al., 2019; KENNEDY CRISPIN, M., et al., 2016).

Após essa descoberta, realizou-se o tratamento de um paciente com o inibidor pan-JAK (citrato de tofacitinibe), de três pacientes com o ruxolitinibe (inibidor JAK1/2) e de um paciente com baricitinibe (inibidor de JAK1/2) nos quais foi possível observar remissão inflamatória e crescimento de pelos. Além disso, um ensaio clínico foi realizado em dois centros de pesquisa para avaliar a segurança e eficácia de tofacitinibe em pacientes com AA grave (JABBARI A, et al., 2015).

A eficácia do uso do baricitinibe também é relatada, apresentando uma notável melhora em um paciente com ausência de resposta terapêutica apenas em uma área alopecica na região occipital do couro cabeludo após três meses de uso (DAMSKY W e KING BA, 2017). Com o tratamento contínuo com baricitinibe, o crescimento dos fios persistiu, não apresentando recorrências de AA. Reafirmando a eficácia desse uso, um paciente com histórico de AA há 7 anos, também demonstrou remissão completa após nove meses de uso (ISMAIL FF e SINCLAIR R, 2020).

Nos últimos anos, a segurança e a eficácia de vários iJAK foram demonstradas em várias pesquisas ao redor do mundo. Assim, o tofacitinibe, o ruxolitinibe e o baricitinibe foram as principais drogas estudadas no tratamento da AA e das suas variantes. A maioria desses estudos demonstraram eficácia excepcional de tofacitinibe oral, bem como de ruxolitinibe oral em AA grave e em AA refratária. Entretanto, os medicamentos supracitados apresentaram eficácia desfavorável quando empregados em preparação tópica. Muitos relatos de caso também mostraram resultados promissores de tofacitinibe oral e ruxolitinibe em casos recalcitrantes (TRIYANGKULSRI K e SUCHONWANIT P, 2018).

Além disso, os efeitos colaterais decorrentes do tratamento com tofacitinibe e ruxolitinibe (via oral) em casos de AA foram, na sua maioria, transitórios e não graves. Esses dados sugerem que o JAKis pode ser um ótimo complemento ao armamento do dermatologista para combater o AA e uma possível alternativa em casos que não respondem aos tratamentos padrão (DEEB M e BEACH RAA, 2017; VANDIVER A, et al., 2017).

O efeito colateral mais comumente associado aos iJAK foi o risco aumentado de infecções. Outros efeitos que se destacam são o risco aumentado de eventos tromboembólicos, além de alterações laboratoriais como elevação das enzimas hepáticas, da lipídemia e dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK). O tofacitinibe oral, além de ser o iJAK mais empregado atualmente na prática médica, consiste também no principal foco das pesquisas envolvendo a sua utilização no manejo da AA, além de outras dermatoses. (ISMAIL FF e SINCLAIR R, 2020).

Estudos demonstraram a reversibilidade imunopatológica da resposta inflamatória à AA, mesmo em pacientes com formas mais graves ou crônicas da doença, fornecendo uma justificativa robusta para o desenvolvimento clínico de JAK oral e/ ou inibidores tópicos para o tratamento de AA (IBRAHIM O, et al., 2017; LIU LY, et al., 2017; KENNEDY CRISPIN M, et al., 2016)

Outro aspecto que favorece o emprego dos iJAK nesses casos é a possibilidade de utilização oral do fármaco, facilitando a administração, bem como a adesão por parte do paciente. Entretanto os inibidores de moléculas pequenas também podem ser administrados topicamente, o que segundo a literatura desencadearia uma diminuição dos efeitos sistêmicos e das reações adversas potenciais que podem ser associadas ao tratamento com inibidor de JAK oral (LEE S e LEE WS, 2017). Até o momento, os inibidores de JAK têm demonstrado eficácia no tratamento de condições dermatológicas como Dermatite Atópica, AA, psoríase e vitiligo, entre outras. Tanto os novos inibidores de JAK orais quanto os inibidores tópicos de JAK estão sendo desenvolvidos e estudados não apenas nessas, mas também em outras condições dermatológicas (GUPTA AK, et al., 2016).

A principal limitação deste estudo consiste em ser tão somente uma análise descritiva dos artigos até então publicados sobre inibidores da JAK na AA, não apresentando respaldo de análise estatística ou indicado de forma objetiva diferenças estatisticamente significativas observadas entre os resultados apresentados. Entretanto, a publicação dos dados presentes apresenta considerável relevância no cenário científico atual, por fomentar a discussão acerca do emprego dos inibidores da JAK no tratamento da AA, além de sugerir a realização de novas revisões - incluindo revisões sistemáticas - tendo também como tema os resultados dos ensaios clínicos aqui analisados, bem como a realização de ensaios clínicos futuros, que possam nos guiar com segurança na prática dermatológica devidamente sedimentada na medicina baseada em evidências.

Os inibidores de JAK oferecem vantagens para uma administração oral eficaz, além de serem bons candidatos para tratamento tópico, no entanto, espera-se um foco de pesquisa que busque direcionar a uma ação medicamentosa local ao longo do folículo capilar e reduzir a absorção sistêmica, a fim de atenuar possíveis efeitos colaterais e de proporcionar maior segurança e respaldo para a utilização dessa classe medicamentosa no manejo dos pacientes com AA por parte dos médicos dermatologistas. (JABBARI A, et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o avanço do conhecimento acerca da patogênese da alopecia areata e dos avanços em bioquímica molecular, os inibidores da JAK, tem se destacado como terapia promissora para tratamento da alopecia areata, configurando como uma terapêutica eficaz, com eventos adversos leves e transitórios. Essa classe de medicamentos tem o potencial de avançar substancialmente no tratamento das dermatoses inflamatórias. No entanto, mais estudos prospectivos são necessários para ratificar a eficácia desses medicamentos a longo prazo, bem como a sua segurança no tratamento dos pacientes com alopecia areata.

REFERÊNCIAS

1. BAYART CB, et al. Topical Janus Kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017; 77(1): 167–170.
2. BLUME-PEYTAVI U, VOGT A. Translational Positioning of Janus Kinase (JAK) Inhibitors in Alopecia Areata. *EBioMedicine*, 2015; 22(4):282-283.
3. CIECHANOWICZ P, et al. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat*, 2019; 30(7):648-658.
4. COLEMAN E. Types and treatment of hair loss in men and women. *Plastic Surgical Nursing*. 2020;40(1):6-19.
5. CROWLEY EL, et al. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Alopecia Areata: A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg*, 2019;23(3):289-297.
6. DAINICHI T, KABASHIMA K. Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? *Journal of Dermatological Science*, 2017; 86(1): 3–12.
7. DAMSKY W, KING BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017; 76(4): 736–744.
8. DEEB M, BEACH RA. A Case of Topical Ruxolitinib Treatment Failure in Alopecia Areata. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 2017; 21(6): 562–563.
9. DELGADO QUIÑONES EG, CASTRO GONZÁLEZ E, NAVA ARCEO R. Alopecia areata universal. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 2017;33(4):10-16.
10. DE OLIVEIRA AB, et al. The role of Janus Kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata: A systematic review. *Dermatologic Therapy*. 2019;32: e13053.
11. GILHAR A, et al. JAK inhibitors and alopecia areata. *The Lancet*, 2019; 393(10169): 318-319.
12. GUPTA AK, et al. Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2016; 30(8): 1373–1378.
13. IBRAHIM O, et al. Treatment of Alopecia Areata With Tofacitinib. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):600–602.
14. ISMAIL FF, SINCLAIR R. JAK inhibition in the treatment of alopecia areata - a promising new dawn? *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020; 13(1):43-51.
15. JABBARI A, et al. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *EBioMedicine* 2015; 2:351–355.
16. KENNEDY CRISPIN M, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*, 2016; 1(15).
17. LEE S, LEE WS. Management of alopecia areata: Updates and algorithmic approach. *The Journal of Dermatology*, 2017; 44(11), 1199–1211.
18. LIU LY, et al. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017; 76(1), 22–28.
19. MACKAY-WIGGAN J, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight*, 2016;1(15):1-12.
20. MENDES KDS, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto e Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64.
21. MENDES KDS, et al. Use of the bibliographic reference manager in the selection of primary studies in integrative reviews. *Texto contexto - enferm*. 2019; 28: e20170204.
22. MENDIETA-ECKERT M, et al. Treatment of Patchy and Universalis Alopecia Areata With Fractional Laser. *Dermatologic Surgery*, 2020; 46(3): 430-433.
23. RAJABI F, et al. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *British Journal of Dermatology*, 2018;179(5):1033-1048.

24. PAUS R, et al. Hair follicle immune privilege revisited: the key to alopecia areata management. In: Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Elsevier. 2018; S12-S17.
25. PHAN K, SEBARATNAM DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2019; 33(5):850-856.
26. SOUZA MT, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein. 2010; 8(1): 102-106
27. STRAZZULLA LC, et al. Alopecia areata. Journal of the American Academy of Dermatology, 2018 78(1), 15–24.
28. TRIYANGKULSRI K, SUCHONWANIT P. Role of janus Kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. Drug Design, Development and Therapy, 2018; 12, 2323–2335.
29. VANDIVER A, et al. Two cases of alopecia areata treated with ruxolitinib: a discussion of ideal dosing and laboratory monitoring. International Journal of Dermatology, 2017; 56(8), 833–835.
30. VAÑÓ-GALVÁN S, et al. Alopecia areata totalis and universalis: a multicenter review of 132 patients in Spain. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2016; 31(3), 550–556.
31. WANG EHC, et al. Novel therapies for alopecia areata: The era of rational drug development. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018; 141(2), 499–50
32. WANG EHC, et al. JAK Inhibitors for Treatment of Alopecia Areata. The Journal of investigative dermatology, 2018; 138(9):1911-1916.
33. YEE BE, et al. Efficacy of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology, 2020; 82(4):1018-1021.