



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

NUNO FRANCISCO MOTA LOURENÇO

Alopecia areata: da fisiopatologia à inovação terapêutica

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA GONÇALO

MARÇO/2023

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

Alopecia areata: da fisiopatologia à inovação terapêutica

Autor:

Nuno Francisco Mota Lourenço^{1,2}

Orientadora:

Maria Margarida Martins Gonçalo, MD, PhD^{1,3}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²nuno.lou@outlook.pt

³mmgoncalo@gmail.com

Índice

| | | |
|-------|---|----|
| 1. | Lista de acrónimos/abreviaturas | 4 |
| 2. | Resumo | 6 |
| 3. | Abstract..... | 7 |
| 4. | Introdução..... | 8 |
| 5. | Metodologia | 10 |
| 6. | Discussão | 11 |
| 6.1 | Fisiopatologia..... | 11 |
| 6.1.1 | Disrupção do ciclo do folículo piloso | 11 |
| 6.1.2 | Suscetibilidade genética e “triggers” ambientais..... | 12 |
| 6.1.3 | Colapso do privilégio imunológico | 12 |
| 6.1.4 | Papel da via JAK-STAT | 15 |
| 6.2 | Novos tratamentos | 17 |
| 6.2.1 | Inibidores JAK..... | 17 |
| a. | Baricitinib oral | 18 |
| b. | Tofacitinib oral | 20 |
| c. | Ruxolitinib oral | 21 |
| d. | Reações adversas dos inibidores JAK orais..... | 23 |
| e. | Inibidores JAK tópicos | 23 |
| f. | Inibidores JAK de 2ª geração | 24 |
| g. | Limitações do uso dos inibidores JAK..... | 25 |
| 6.2.2 | Inibidores da fosfodiesterase-4 | 28 |
| 6.2.3 | Biológicos | 28 |
| 7. | Conclusão..... | 31 |
| 8. | Agradecimentos..... | 33 |
| 9. | Referências..... | 34 |

1. Lista de acrónimos/abreviaturas

AA – Alopecia areata

APC - Células apresentadoras de antígenos

ATP - Adenosina trifosfato

cAMP - Adenosina monofosfato cíclica

CANDLE - Dermatose neutrofílica atípica crónica com lipodistrofia e temperatura elevada

CXCL - Quimiocina de motivo CXC

CXCR - Recetor de CXC

ECR - Ensaio clínico randomizado

EUA - Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

FasL – Ligando do Fas

GWAS - Estudos de associação do genoma completo

GZMB - Granzima B

HLA – Antígeno leucocitário humano

HLA-G - Antígeno leucocitário humano G

IDO - Indolamina 2,3-dioxigenase

IFN- γ - Interferão-gama

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IL - Interleucina

IL-4 α – Subunidade alfa do recetor da IL-4

iPDE4 - Inibidores da fosfodiesterase-4

JAK- STAT - Janus cinase – transdutor de sinal e ativador da transcrição

MHC - Complexos principais de histocompatibilidade

MICA - MHC classe I polipeptídeo relacionado com a sequência A

NK - *Natural Killer*

NKG2D+ - *Natural killer group 2D*

PDL-1 - Ligando da proteína celular de morte programada 1

SALT - *Severity of Alopecia Tool*

SALT_n - ≥ n% de melhoria do score SALT de base

SNPs - Polimorfismos de nucleótido único

TEC - Tirosina cinase expressa no carcinoma hepatocelular

TGF β-1 - Fator de crescimento transformador beta-1

Th - *T helper*

TNF-α - Fator de necrose tumoral alfa

TYK2 - Tirosina cinase 2

ULBP3 - Proteína 3 de ligação UL-16

α-MSH - Hormona estimulante dos melanócitos-alfa

2. Resumo

A Alopecia areata (AA) é uma doença crônica caracterizada pela perda de cabelo não-cicatricial, que varia desde peladas do couro cabeludo à perda de todos os pelos do corpo, afetando cerca de 2% da população mundial. Tem etiologia autoimune, com a contribuição de múltiplos fatores genéticos e ambientais. O evento major na fisiopatologia da AA é o colapso do privilégio imunológico do folículo piloso, que leva ao reconhecimento de autoantígenos por um infiltrado imune de linfócitos T autorreativos. Como consequência, há uma interrupção do ciclo de crescimento do folículo piloso, traduzido clinicamente pela perda de cabelo. Na origem do colapso do privilégio imunológico está a produção de Interferão-gama (IFN- γ), que contribui para um conjunto de alterações inflamatórias no microambiente do folículo piloso, em grande parte mediadas pela via Janus cinase – transdutor de sinal e ativador da transcrição (JAK-STAT). Com base nestes achados fisiopatológicos, a via JAK-STAT foi definida como alvo terapêutico na AA, com o desenvolvimento dos inibidores JAK, que surgem como alternativa aos tratamentos tradicionais inespecíficos. Os inibidores JAK de 1ª geração orais (baricitinib, tofacitinib e ruxolitinib) foram os mais estudados no tratamento da AA ao longo dos anos, tendo demonstrado eficácia e segurança, inicialmente através de relatos de casos e estudos observacionais e, mais recentemente, através de ensaios clínicos de maior qualidade. No seguimento de resultados positivos nos estudos BRAVE-AA1 e BRAVE-AA2, o baricitinib oral (Olumiant®) foi o primeiro fármaco de sempre a receber a aprovação para o tratamento da AA, no dia 13 de Junho de 2022. Mais recentemente, foram desenvolvidos inibidores JAK de 2ª geração por via oral, mais seletivos na sua ação e, por isso, com menor potencial de efeitos adversos sistémicos, tendo apresentado resultados promissores no tratamento da AA. Pelo contrário, os inibidores JAK tópicos não demonstraram ser eficazes no tratamento da AA. Similarmente, outras terapêuticas inovadoras dirigidas a citocinas pró-inflamatórias, tais como os inibidores da fosfodiesterase-4 (apremilast) e os biológicos (dupilumab, secukinumab e aldesleukin), parecem ter uma eficácia limitada no tratamento da AA. Desta forma, o presente artigo propõe-se a rever os mecanismos fisiopatológicos e novos tratamentos dirigidos na AA, com especial foco nos inibidores JAK.

Palavras-chave: Alopecia areata; Fisiopatologia; Inibidores JAK; Baricitinib; Inibidores da fosfodiesterase-4; Biológicos.

3. Abstract

Alopecia areata (AA) is a chronic disease characterized by non-scarring hair loss, ranging from patches on the scalp to total body hair loss, affecting about 2% of the world's population. It has an autoimmune etiology with the contribution of multiple genetic and environmental factors. The major event in the pathophysiology of AA is the breakdown of the immune privilege of the hair follicle, which leads to the recognition of autoantigens by an immune infiltrate of autoreactive T lymphocytes. As a result, there is a disruption of the hair follicle growth cycle, clinically manifested by hair loss. At the origin of the immune privilege breakdown is the production of interferon-gamma (IFN- γ), which contributes to a series of inflammatory changes in the hair follicle microenvironment, largely mediated by the Janus kinase signal - transducer and activator of transcription (JAK-STAT) pathway. Based on these pathophysiological findings, the JAK-STAT pathway has been defined as a therapeutic target in AA, with JAK inhibitors emerging as an alternative to traditional nonspecific treatments. Over the years, oral first generation JAK inhibitors (baricitinib, tofacitinib and ruxolitinib) have been the most widely studied in the treatment of AA, having demonstrated efficacy and safety, initially through case reports and observational studies and, more recently, through higher quality clinical trials. Following positive results in the BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2 studies, oral baricitinib (Olumiant[®]) was the first ever drug to receive approval for the treatment of AA, on June 13, 2022. More recently, oral second generation JAK inhibitors, more selective in their action and, therefore, with less potential for systemic adverse effects, have been developed and have shown promising results in the treatment of AA. On the contrary, topical JAK inhibitors have not proven to be effective in the treatment of AA. Similarly, other novel therapies targeting pro-inflammatory cytokines, such as phosphodiesterase-4 inhibitors (apremilast) and biologics (dupilumab, secukinumab and aldesleukin), appear to have limited efficacy in the treatment of AA. Thus, this paper aims to review the pathophysiological mechanisms and new targeted treatments in AA, with a special focus on JAK inhibitors.

Keywords: Alopecia areata; Pathophysiology; JAK inhibitors; Baricitinib; Phosphodiesterase-4 inhibitors; Biologics.

4. Introdução

A alopecia areata (AA) é uma doença autoimune crónica caracterizada pela perda reversível e não-cicatricial de folículos pilosos. O padrão mais comum de apresentação consiste na perda de cabelo em áreas circunscritas e irregulares do couro cabeludo, que pode progredir para a perda de todo o cabelo (alopecia areata total) ou perda de todo o cabelo e pelo corporal (alopecia areata universal). Outras formas de apresentação menos comuns incluem a AA tipo ofiásico, AA tipo sisaifo (padrão ofiásico inverso), AA reticular e AA difusa (1).

A AA é a segunda causa mais comum de perda de cabelo, a seguir à alopecia androgénica, afetando cerca 2% da população mundial ao longo da vida. A prevalência é maior nas crianças e adolescentes que nos adultos, com afeção igual de ambos os sexos (2). Verifica-se também uma maior prevalência de AA em pessoas com outras doenças autoimunes, tais como o vitiligo, dermatite atópica, psoríase e doenças da tiroide (3). O diagnóstico de AA é clínico, mas pode ser necessário recorrer à tricoscopia ou, mais raramente, à biópsia cutânea para fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de alopecia, tais como a tinea capitis e a tricotilomania (4).

A AA é uma doença com carácter crónico e imprevisível em que os doentes experienciam períodos de remissão alternados com recaídas. Como consequência, há um grande impacto na qualidade de vida destes doentes, estando a AA associada a um maior risco de doenças do foro psicológico, como a depressão e ansiedade (2).

Considera-se a AA uma doença multifatorial que envolve interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos (5). A fisiopatologia da AA era, até há pouco tempo, largamente desconhecida, mas têm sido feitos vários avanços neste campo, principalmente em relação aos fatores imunes que, por isso, serão mais explorados ao longo deste trabalho. Estudos recentes sugerem que a perda do privilégio imunológico do folículo piloso esteja na origem da AA. Há uma ativação de linfócitos T CD8+ através da via Janus cinase – transdutor de sinal e ativador da transcrição (JAK-STAT), os quais atacam o folículo piloso e levam à disrupção do normal funcionamento do seu ciclo de crescimento (1, 5, 6).

Atualmente, não existe nenhum tratamento curativo para a AA. Os tratamentos tradicionais, usados em *off-label*, têm uma eficácia variável e temporária e apresentam vários efeitos secundários, por vezes significativos (3). Os mais utilizados na prática clínica, de acordo com *guidelines* internacionais, são: corticoides tópicos e sistémicos, injeções intralesionais de corticoides e imunoterapia de contacto. A abordagem terapêutica individual depende essencialmente de 3 fatores: idade, severidade e fase da doença (aguda ou crónica) (4, 7).

Na maioria dos casos, a primeira linha de tratamento são os corticoides tópicos e/ou as injeções intradérmicas de corticoides, sobretudo nas formas de AA mais localizadas (2, 5, 8). Telangiectasias, atrofia da pele e foliculite são os efeitos adversos mais frequentemente associados a estes fármacos (4, 5). Nos casos refratários ou nas formas de AA severa em fase aguda, pode optar-se por corticoides orais ou, menos frequentemente, corticoides endovenosos sob a forma de pulsoterapia (2, 4). A toma prolongada destes corticoides sistémicos associa-se a múltiplos efeitos adversos, tais como aumento de peso, osteoporose e intolerância à glicose, pelo que devem ser administrados apenas durante curtos períodos de tempo (2, 5).

A imunoterapia de contacto com difenilciclopropenona ou com dibutilester do ácido esquárico é usada maioritariamente como segunda linha em doentes com AA severa em fase crónica (2, 4, 8). Outras alternativas terapêuticas em casos refratários incluem o metotrexato, a ciclosporina e a azatioprina, que, por serem potentes imunossuppressores, são usados de forma menos frequente, tanto em monoterapia como associados a corticoides sistémicos (7). Adicionalmente, a antralina tópica surge como principal alternativa aos corticoides em doentes com AA severa em idades pediátricas (2).

Todos estes tratamentos são orientados apenas para os sintomas dos doentes e utilizam as suas propriedades imunossupressoras e imunomoduladoras de forma inespecífica, justificando, assim, o facto de terem uma eficácia e segurança limitadas (2).

Porém, a descoberta da importância da via JAK-STAT na fisiopatologia da AA levou ao surgimento de novas opções terapêuticas mais dirigidas: os inibidores JAK. Nos últimos anos, vários estudos com inibidores JAK têm sido realizados e apresentado resultados promissores em termos de eficácia e segurança. De tal forma, que, em Junho de 2022, foi aprovado o primeiro fármaco para o tratamento da AA pela *Food and Drug Administration* (FDA): o baricitinib oral, um inibidor JAK1 e JAK2 (9). Outros tratamentos inovadores, também dirigidos a mecanismos fisiopatológicos, incluem o apremilast, um inibidor da fosfodiesterase-4, e tratamentos biológicos, como o dupilumab (10).

Desta forma, o objetivo deste artigo é fazer uma revisão da evidência científica relativa à fisiopatologia e novos tratamentos da AA, dado os recentes avanços que se têm observado nestes dois campos e a necessidade que há de encontrar terapêuticas dirigidas e eficazes.

5. Metodologia

Para a elaboração do presente artigo de revisão narrativa foi realizada uma pesquisa na base de dados Medline/Pubmed, entre 1 de agosto e 31 de novembro de 2022. Foram utilizadas as seguintes equações de pesquisa, com o objetivo de abranger toda a informação relevante sobre o tema:

- I. (“Alopecia Areata/physiopathology” [Mesh] OR “Alopecia Areata/therapy” [Mesh])
OR
- II. ((Alopecia Areata [Title/Abstract] AND (physiopathology [Title/Abstract]))
OR
- III. ((Alopecia Areata [Title/Abstract]) AND (new therapy [Title/Abstract] OR new drugs [Title/Abstract] OR new treatment [Title/Abstract] OR recent [Title/Abstract] OR emerging [Title/Abstract]))

Foram incluídos apenas os artigos escritos em língua inglesa ou portuguesa e relativos aos últimos 5 anos (posteriores a agosto de 2017). Adicionalmente, incluíram-se ainda outros artigos a partir das referências bibliográficas dos artigos da pesquisa inicial, que foram considerados pertinentes para o tema.

Num total de 562 artigos da pesquisa inicial, foram selecionados 67 artigos para a realização deste trabalho. A seleção dos artigos baseou-se, numa primeira fase, na leitura do título e do resumo e, numa segunda fase, na informação do artigo integral e teve como objetivo a recolha da informação mais relevante para a presente revisão. Os tipos de estudo selecionados foram sobretudo artigos científicos originais e artigos de revisão, com inclusão ainda de alguns casos clínicos paradigmáticos na AA.

Após uma análise crítica e cuidada das referências selecionadas, elaborou-se a presente revisão da literatura disponível até à data.

6. Discussão

6.1 Fisiopatologia

6.1.1 Disrupção do ciclo do folículo piloso

A alopecia areata é uma doença que afeta o folículo piloso, um mini-órgão único que segue um processo cíclico e regenerativo durante toda a vida (2, 11, 12). O ciclo normal do folículo piloso é dividido em 3 grandes fases: a anagénese, de crescimento; a catagénese, de involução; e a telogénese, de repouso (5, 6, 12, 13, 14, 15). Alguns autores consideram ainda uma quarta fase, a exogénese, de queda do pelo e regresso à anagénese (6, 15).

A anagénese é a fase mais longa do ciclo piloso (dura entre 2 e 7 anos) e é a fase na qual a maioria dos pelos do couro cabeludo (entre 88-90%) se encontram em qualquer momento da vida da pessoa. Durante esta fase, o folículo piloso recebe ativamente nutrientes dos vasos sanguíneos presentes na papila dérmica, levando a uma rápida diferenciação e proliferação das células epiteliais no sentido proximal, com crescimento do pelo. Na fase seguinte, a catagénese, o folículo piloso começa a separar-se da papila dérmica, devido à apoptose das células epiteliais. É um processo transitório, com duração de 2 a 3 semanas e é seguido da telogénese, que dura entre 2 e 4 meses. Nesta fase, o folículo piloso entra num período de relativa quiescência e separa-se completamente da papila dérmica e, por isso, da sua única fonte de nutrientes, culminando na queda do pelo (na denominada exogénese). Os cabelos em catagénese e telogénese representam respetivamente 2% e 8-10% dos pelos em qualquer momento da vida de uma pessoa. Por último, há um regresso à anagénese, iniciando-se um novo ciclo do folículo piloso, que se vai repetindo ao longo da vida (Fig.1) (6, 12, 13). Este processo cíclico é possível devido à presença de grandes quantidades de células estaminais de queratinócitos e melanócitos, localizados principalmente no “*bulge*” do folículo piloso (12).

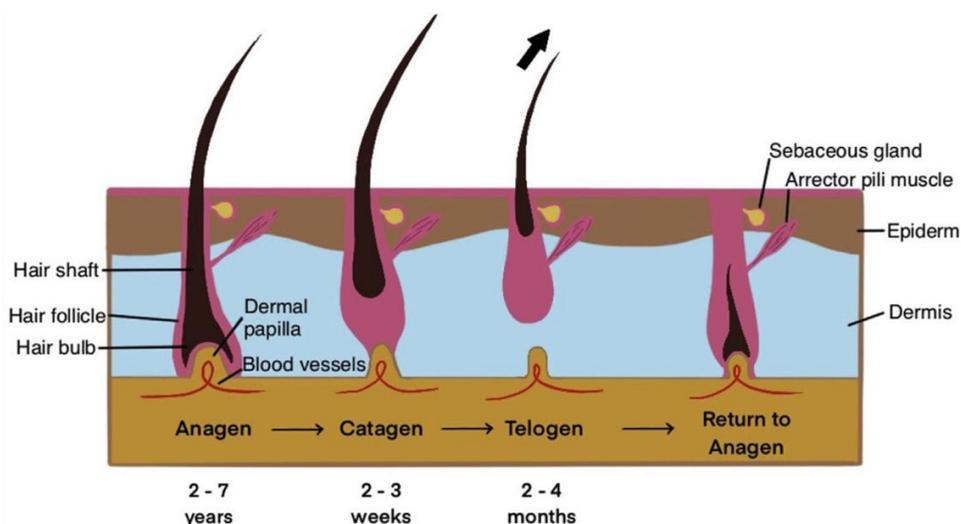


Figura 1. Ciclo de crescimento do folículo piloso. Adaptado de (6).

Contudo, nos doentes com AA há uma disrupção do normal funcionamento do ciclo do folículo piloso, com uma redução do tempo de anagénesse e uma entrada prematura do folículo piloso nas fases mais avançadas, de catagénesse (2, 5, 12, 13, 16) e de telogénese (5, 6, 13, 14, 15). Desta forma, durante as fases ativas da doença, os folículos pilosos não progridem para além das partes iniciais da anagénesse, que se traduz clinicamente pela queda de cabelo (5).

6.1.2 Suscetibilidade genética e “triggers” ambientais

A causa exata da AA é desconhecida, mas pensa-se que tenha uma origem multifatorial, resultando da combinação de influências ambientais com fatores genéticos envolvidos na resposta do sistema imune (11).

Na verdade, já foram identificados centenas de polimorfismos de nucleótido único (SNPs) em doentes com AA, muitos dos quais em genes relacionados com a ativação e proliferação de linfócitos T reguladores e CD8+, expressão de interleucinas (IL) e apresentação de autoantígenos. Curiosamente, muitos destes genes foram também associados a outras doenças autoimunes como a diabetes mellitus do tipo 1 e a esclerose múltipla. Entre eles, é importante destacar a região genómica do antígeno leucocitário humano (HLA), no cromossoma 6, que codifica os complexos principais de histocompatibilidade (MHC), como uma das principais contribuidoras para o fenótipo da AA (17). Adicionalmente, outros genes localizados no mesmo cromossoma, codificadores do recetor *Natural killer group 2D* (NKG2D+) e dos seus ligandos de perigo, foram implicados unicamente na AA e não noutras doenças autoimunes, demonstrando ter um papel importante na fisiopatologia da AA, como veremos à frente (14, 17).

Acredita-se que, nestes indivíduos geneticamente suscetíveis, a ocorrência de certos “triggers” ambientais, tais como o stress físico ou psicológico, infeções virais ou microtrauma no folículo piloso, contribuam para a desregulação dos mecanismos imunes e o desenvolvimento de AA (2). Contudo, na maioria dos casos, não é encontrado nenhum fator óbvio que tenha desencadeado o início da doença (14).

6.1.3 Colapso do privilégio imunológico

Importa realçar que no folículo piloso, à semelhança de outros tecidos como o sistema nervoso central, os testículos, a placenta e os olhos, existem áreas imunologicamente privilegiadas como o “bulge” capilar durante todo o ciclo piloso e o bulbo capilar apenas durante a fase anagénica (18). Nestas zonas, os antígenos, apesar de

serem reconhecidos pelo sistema imune, não desenvolvem uma resposta imunoinflamatória. Este conceito do privilégio imunológico é essencial para manter a homeostasia e o normal crescimento do folículo piloso (3).

Vários mecanismos são responsáveis por manter o privilégio imunológico no folículo piloso entre os quais: a redução da expressão de MHC classe I, que impede a apresentação de autoantígenos aos linfócitos T CD8⁺; a produção de potentes imunossupressores, tais como o fator de crescimento transformador beta-1 (TGF β-1), a Interleucina 10 (IL-10), a hormona estimulante dos melanócitos-alfa (α-MSH), a indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1); a diminuição da atividade de células apresentadoras de antígenos (APC), reduzidas em número e disfuncionais; o aumento da expressão dos ligandos do Fas (FasL) e da proteína celular de morte programada 1 (PDL-1), moléculas pro-apoptóticas que têm como alvo linfócitos T autorreativos; a expressão de moléculas MHC classe I não-clássicas (como o antígeno leucocitário humano G (HLA-G)); e por último, a presença de barreiras físicas, como a ausência de drenagem linfática e a presença de uma matriz extracelular espessa e rica em proteoglicanos, que bloqueiam a passagem de células imunes (3, 5, 18).

A desregulação destes mecanismos de imunotolerância, causado pelo aumento local do interferão-gama (IFN-γ), leva a um colapso do privilégio imunológico do folículo piloso, considerado o evento major na fisiopatologia da AA (4, 14, 19). Como consequência, há um reconhecimento dos autoantígenos pelos linfócitos T CD8⁺ e células *Natural Killer* (NK) autorreativas que atacam o folículo piloso na fase anagénica e levam a uma transição prematura para as fases de catagénese e telogénese (5). Pensa-se que são autoantígenos associados à melanogénese que estão na origem desta resposta imunoinflamatória na AA, pelo seu forte potencial imunogénico e pelo facto de os folículos pilosos pigmentados serem os alvos preferenciais do sistema imune (16, 20). Importa realçar que, durante as fases ativas da doença, o ataque imune se concentra principalmente na região do bulbo, poupando as células estaminais da zona do “*bulge*” capilar. Este fenómeno explica a reversibilidade da queda de cabelo na AA, pois a regeneração e crescimento dos folículos pilosos é possível, em fases de remissão da doença, por depender desta preservação das células estaminais (2, 16).

Na verdade, existem alterações profundas no microambiente do folículo piloso na AA, com sobreexpressão de ligandos de perigo (ativadores de linfócitos T CD8⁺), presença de um infiltrado imune robusto, aumento dos níveis de múltiplas citocinas pró-inflamatórias e aumento da expressão de MHC classe I e MHC classe II (11).

A sobreexpressão de ligandos de perigo, que ativam uma subpopulação de linfócitos T CD8⁺, os quais expressam recetores NKG2D⁺, é sugerido como um dos mecanismos

envolvidos na perda do privilégio imunológico. Estes ligandos incluem a proteína 3 de ligação UL-16 (ULBP3) e o MHC classe I polipeptídeo relacionado com a sequência A (MICA). Estudos recentes mostraram que nos folículos pilosos de doentes com AA há elevação destes 2 ligandos de perigo, quando comparado com folículos pilosos “saudáveis” (19, 20). Estes dados foram apoiados por estudos de associação do genoma completo (GWAS) que relacionaram polimorfismos no gene cluster ULBP e MICA com a suscetibilidade para desenvolver AA (21).

Para além disso, nos folículos pilosos lesionais há uma forte presença de um infiltrado imune, composto principalmente por linfócitos T CD8+ e CD4+. Células NK, mastócitos e células dendríticas também compõem o infiltrado inflamatório, descrito histologicamente como um “enxame de abelhas”. Deste conjunto de células imunes destacam-se os linfócitos T CD8+ NKG2D+, os principais agentes efetores na AA e os primeiros a infiltrar os folículos pilosos (2, 20, 22). Estes linfócitos T CD8+ NKG2D+ demonstraram ser necessários e suficientes para induzir a AA em modelos murinos da doença, num estudo conduzido por Xing L. *et al.* (23). Quando ativados, os linfócitos T CD8+, para além de terem uma ação citotóxica através da granzima B (GZMB), são potentes produtores de citocinas pró-inflamatórias, como o interferão-gama (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que prolongam o estado imunoinflamatório do folículo piloso (11, 17).

A produção local do IFN- γ é considerado o principal mecanismo responsável pelo colapso do privilégio imunológico (4, 22). Esta citocina induz a expressão de MHC classe I e classe II ao longo do epitélio folicular inferior que, por sua vez, leva à apresentação dos autoantígenos aos linfócitos T CD8+ e CD4+, respetivamente (24). Adicionalmente, o IFN- γ induz a expressão de quimiocinas de motivo CXC ligandos 9 e 10 (CXCL-9) e (CXCL-10), que atraem e recrutam linfócitos T circulantes com o recetor de CXC3 (CXCR3), perpetuando o estado inflamatório do folículo piloso (18, 24). A importância do IFN- γ foi comprovada num estudo com murinos C3H/Hej que, sem o gene do IFN- γ , se manifestaram resistentes à indução da AA (25). O TNF- α também é produzido pelos linfócitos T CD8+ e está sobreexpresso nos doentes com AA. Contudo, o papel do TNF- α na fisiopatologia da AA é um pouco paradoxal. Por um lado, inibe o crescimento do folículo piloso ao ter um efeito antiproliferativo nos queratinócitos e células epiteliais, mas por outro lado, inibe a sobreexpressão dos MHC classe I induzida pelo IFN- γ , e, por isso, também parece ter um papel protetor na AA (17). Existem outras citocinas pró-inflamatórias como a IL-7 e a IL-15, que estão aumentadas na AA e são essenciais para a sobrevivência dos linfócitos T CD8+ NKG2D+ e para a estimulação da sua atividade citotóxica (15, 24).

Desta forma, a AA está claramente associada a uma resposta imune do tipo 1, com o envolvimento do IFN- γ como principal mediador inflamatório e com a ativação de linfócitos T CD8+ e CD4+ T *helper 1* (Th1) (4, 24, 26). Os linfócitos Th1 participam ativamente na resposta imune ao produzirem citocinas do tipo 1, como a IL-2, a IL-12, o IFN- γ e o TNF- α (26). Estudos recentes sugerem ainda o envolvimento de linfócitos Th2 (resposta imune do tipo 2) e Th17 na fisiopatologia da AA, por terem sido detetados níveis elevados de citocinas Th2, como a IL-4, a IL-6 e a IL-13, e citocinas Th17, como a IL-17, a IL-21 e a IL-22, no soro de doentes com AA (4, 26). Contudo, o papel exato destas citocinas pró-inflamatórias na AA não está tão bem estabelecido, sendo necessários mais estudos no futuro que o esclareçam.

Tal como acontece noutras doenças autoimunes, a AA está associada a uma alteração dos mecanismos regulatórios celulares, havendo uma disfunção e diminuição do número de linfócitos T reguladores, como foi demonstrado num estudo com humanos (27). Como consequência, estas células são incapazes de suprimir os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias existentes no microambiente do folículo piloso (5, 27).

6.1.4 Papel da via JAK-STAT

Muitas destas respostas imunoinflamatórias implicadas na fisiopatologia da AA partilham uma via de sinalização intracelular em comum: a via JAK-STAT. Desta forma, a inflamação local na AA é mediada em grande parte pela via JAK-STAT, que contribuiu para a sua amplificação e perpetuação (2, 3).

Mas afinal, o que é a via JAK-STAT? A JAK-STAT é uma via de sinalização intracelular constituída essencialmente por 3 componentes: o recetor Janus cinase (JAK), o transdutor de sinal e o ativador da transcrição (STAT). A família JAK é constituída por 3 JAKs (JAK 1-3) e uma tirosina cinase 2 (TYK2), enquanto a família STAT contém 7 STATs (STAT1-4, STAT5A, STAT5B E STAT6). Dependendo do ligando e do recetor, diferentes combinações de JAKs e STATs são ativadas (2). O recetor JAK, presente na membrana celular, depois de se acoplar a um ligando específico, fosforila o seu componente tirosina, ativando a sua função cinase, que, por sua vez, vai fosforilar o componente STAT. Isto leva à dimerização e ativação do STAT, que se transloca para o núcleo e atua como regulador da transcrição de regiões específicas do DNA, modulando a expressão genética das células envolvidas (19).

É desta forma que, nas células do epitélio folicular, a via JAK-STAT medeia a sobre-regulação de MHC classe I e dos ligandos de perigo MICA e ULBP-3 (ligandos NKG2D), ativadores dos linfócitos T CD8+ NKG2D+ (19).

Para além disso, na AA, a via JAK-STAT promove a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o IFN- γ e a IL-15, envolvidas num *loop de feedback* positivo, com a participação dos linfócitos T CD8+ NKG2D+ e das células do epitélio folicular. Na verdade, as células do epitélio folicular apresentam autoantígenos aos linfócitos T CD8+ NKG2D+, ativando-os através dos complexos MHC classe I e dos ligandos NKG2D. Os linfócitos T CD8+ NKG2D+ ativados produzem IFN- γ , que se liga aos seus recetores nas células do epitélio folicular e promove a produção da IL-15 através da JAK-1 e JAK-2. Por sua vez, a IL-15, em combinação com o recetor- α da IL-15, liga-se aos seus recetores nos linfócitos T CD8+ NKG2D+ e leva à produção de IFN- γ através da JAK-1 e JAK-3, completando o *loop de feedback* positivo, que amplifica a resposta inflamatória local (Fig.2) (2, 16, 28).

Estudos recentes com biópsias de lesões de AA em humanos revelaram a sobreexpressão da via de sinalização JAK-3 e numa menor extensão da JAK-1 e JAK-2, confirmando a importância destas vias na fisiopatologia da doença (10, 28).

Foi com base nestes achados que se desenvolveram fármacos como o baricitinib, o tofacitinib e ruxolitinib (Fig.2), inibidores das enzimas JAK e, por isso, potenciais tratamentos dirigidos para a AA, como iremos abordar na secção seguinte deste trabalho (28).

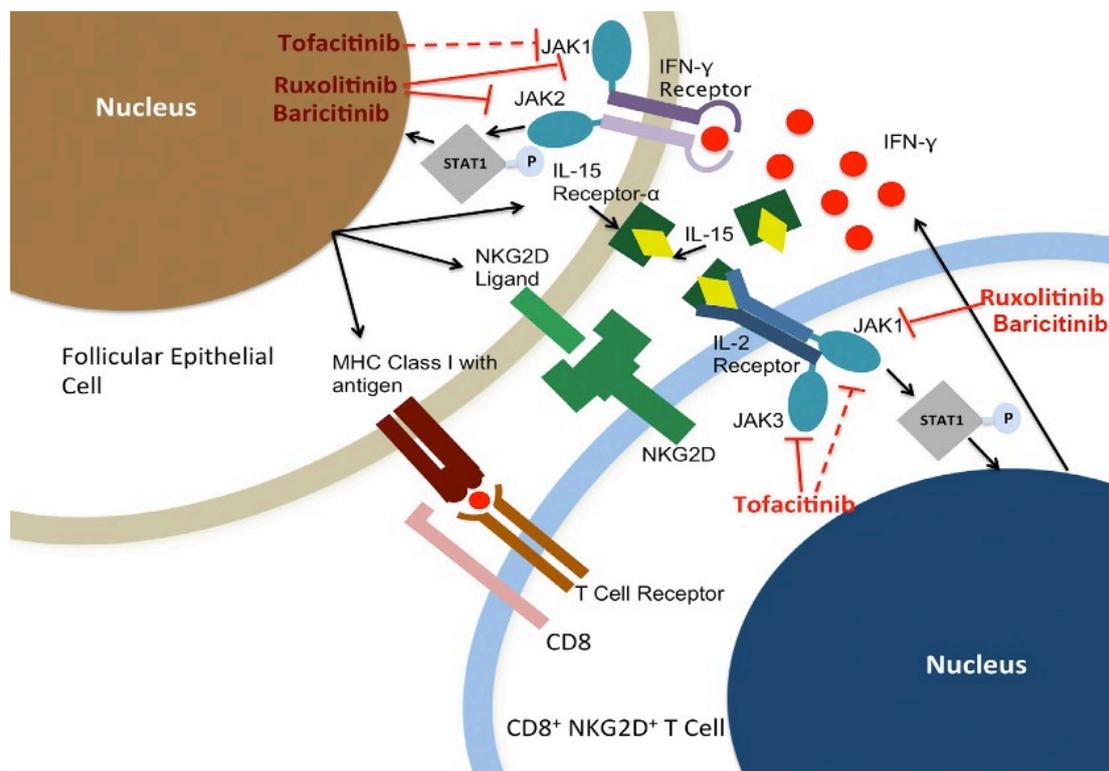


Figura 2. Interação entre os linfócitos T CD8+ NKG2D+ e as células do epitélio folicular mediada pela via JAK-STAT e o papel dos inibidores JAK. Figura adaptada de (28). As barras vermelhas representam a capacidade de ação inibitória dos inibidores JAK. MHC: Complexos principais de histocompatibilidade; NKG2D+: *Natural killer group 2D*; IL: interleucina; JAK: Janus cinase; STAT: Transdutor do sinal e ativador da transcrição; IFN- γ : Interferão-gama.

6.2 Novos tratamentos

6.2.1 Inibidores JAK

Os inibidores JAK pertencem a uma classe de fármacos imunomoduladores que, ao longo dos anos, têm sido amplamente estudados no tratamento de várias doenças inflamatórias, tais como a psoríase, a artrite reumatoide, a colite ulcerosa, a dermatite atópica e as doenças mielodisplásicas, tendo, mais recentemente, ganho atenção dos dermatologistas no tratamento da AA (5, 10).

Os inibidores JAK atuam ao impedirem a ligação da adenosina trifosfato (ATP) ao domínio cinase da enzima JAK, evento essencial para a fosforilação do resíduo de tirosina. Como consequência, não há fosforilação da tirosina e, por isso, há uma inibição dos eventos subsequentes da via JAK-STAT, incluindo a transdução e transcrição do sinal (11). É através destes mecanismos que, na AA, os inibidores JAK contribuem para o crescimento dos folículos pilosos, ao inibirem a resposta imunomediada por linfócitos T e ao estimularem as células estaminais do “*bulge*” capilar, promovendo a reentrada do folículo piloso na fase anagénica (5). Os investigadores focaram-se nas enzimas JAK e não noutros “atores” envolvidos na fisiopatologia da AA, ao perceberem que o bloqueio de citocinas, tais como o IFN- γ ou a IL-15 não era suficiente para reverter a AA, e ao se tornar evidente que os STATs não eram um bom alvo farmacológico, por não apresentarem atividade catalítica (29).

Os inibidores JAK são divididos em 2 grupos: os de 1ª geração, os primeiros a ser desenvolvidos, e os de 2ª geração, desenvolvidos mais recentemente. Os inibidores JAK de 1ª geração são menos seletivos, apresentando atividade contra múltiplas enzimas JAK, enquanto os inibidores JAK de 2ª geração têm uma maior seletividade, inibindo apenas uma ou duas enzimas JAK específicas. Por terem sido os primeiros a ser desenvolvidos, os inibidores JAK de 1ª geração (baricitinib, tofacitinib e ruxolitinib) foram mais estudados e apresentam uma maior evidência científica no tratamento da AA e, por isso, serão abordados em maior pormenor neste trabalho (5).

Antes de avançarmos para os inibidores JAK de forma mais detalhada, é importante destacar um score criado por Olsen *et al.* para uniformizar a avaliação da extensão da AA nos ensaios clínicos: o *Severity of Alopecia Tool* (SALT) score (30). O score SALT avalia a severidade da AA, ajudando o médico na decisão terapêutica e avaliação objetiva da resposta ao tratamento, bem como na previsão do prognóstico. É um score simples e reprodutível, que divide o couro cabeludo em 4 quadrantes, cada um representado por uma percentagem (%) da sua área total: lado esquerdo (18%), lado direito (18%), topo (40%) e parte de trás (24%). A percentagem de perda de cabelo em cada quadrante é estimada visualmente e depois soma-se tudo para determinar o score SALT, que vai aumentando de

severidade: dos 0% (sem perda de cabelo) aos 100% (perda de todo o cabelo) (30). Um score SALT igual ou superior a 50% foi definido como AA severa (31). A maioria dos ensaios clínicos que vamos abordar têm como *outcome* primário o crescimento do cabelo, utilizando o score SALT absoluto após o tratamento para fazer essa avaliação ou, como alternativa, a resposta $SALT_n$, que compara o score SALT final com o score SALT basal (30).

De seguida iremos abordar os estudos mais relevantes realizados com o baricitinib, o tofacitinib e o ruxolitinib orais no tratamento da AA; as reações adversas medicamentosas reportadas; de forma mais sucinta, os inibidores JAK tópicos e os inibidores JAK de 2ª geração; e por fim, as limitações do uso dos inibidores JAK no tratamento da AA.

a. Baricitinib oral

O baricitinib é um inibidor JAK de 1ª geração, que inibe preferencialmente o JAK1 e JAK2 (24). A eficácia do baricitinib oral no tratamento da AA foi sugerida pela primeira vez em 2015, num relato de caso de um doente com AA e síndrome de dermatose neutrofílica atípica crónica com lipodistrofia e temperatura elevada (CANDLE), que demonstrou crescimento completo do cabelo após 9 meses de tratamento com baricitinib 11 mg/dia (32).

Mais recentemente, foram realizados ensaios clínicos de larga escala para avaliar a eficácia e segurança do baricitinib oral no tratamento da AA. O primeiro deles foi um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 2, duplamente cego e controlado por placebo, com 110 pacientes com AA severa (score SALT $\geq 50\%$), divididos em 4 grupos: placebo, 1 mg, 2 mg e 4 mg de baricitinib 1 vez por dia (1x/dia) (33). O estudo denominou-se de BRAVE-AA1 e foram realizadas 2 análises interinas: uma às 12 semanas de tratamento, com o objetivo de selecionar 2 doses de baricitinib para avançar para uma fase 3 do BRAVE-AA1 e para um segundo estudo de fase 3, designado de BRAVE-AA2; e uma às 36 semanas de tratamento, para avaliar a eficácia e segurança das 2 doses de baricitinib selecionadas. Após 12 semanas de tratamento, a resposta $SALT_{30}$ (pacientes que melhoraram $\geq 30\%$ do score de SALT de base) foi observada numa maior proporção de doentes tratados com baricitinib 2 mg (29,6%) e 4 mg (33,3%), no que naqueles tratados com baricitinib 1 mg (17,9%) e placebo (10,7%) (33). Desta forma, as doses de 2 mg e 4 mg de baricitinib foram selecionadas para continuarem numa fase 3 e para serem novamente avaliadas às 36 semanas neste estudo de fase 2, onde o *outcome* primário utilizado foi a proporção de doentes com um score de SALT absoluto $\leq 20\%$ (valor a partir do qual o tratamento da AA severa é considerado clinicamente bem-sucedido). Após 36 semanas de tratamento, a proporção de doentes com um score de SALT $\leq 20\%$ foi significativamente maior nos grupos baricitinib 2 mg (33,3%) e 4 mg (51,9%) que no grupo placebo (3,6%) (Tabela 1). Os efeitos

adversos observados foram, na sua grande maioria, ligeiros (33).

No seguimento deste estudo, foram realizados 2 ECRs de fase 3, duplamente cegos e controlados por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança das doses de 2 mg e 4 mg de baricitinib oral no tratamento da AA severa (34). Os estudos denominaram-se de BRAVE-AA1 e BRAVE-AA2 e incluíram 654 e 546 pacientes, respetivamente, distribuídos em 3 grupos: placebo, 2 mg e 4 mg de baricitinib 1x/dia. O *outcome* primário dos estudos a ser avaliado às 36 semanas foi a proporção de doentes com um score SALT absoluto \leq 20%. Assim, após 36 semanas de tratamento, a proporção de doentes com \geq 80% de repovoamento capilar, no BRAVE-AA1, foi 38,8% no grupo dos 4 mg de baricitinib, 22,8% no grupo dos 2 mg de baricitinib e 6,2% no placebo, enquanto, no BRAVE-AA2, foi 35,9%, 19,4% e 3,3%, respetivamente (Tabela 1). A diferença percentual entre as doses de 4 mg de baricitinib e o placebo foi 32,6% nos 2 estudos e entre as doses de 2 mg de baricitinib e o placebo foi 16,6% no BRAVE-AA1 e 16,1% no BRAVE-AA2, resultados considerados estatisticamente significativos ($P < 0,001$). Nestes 2 ECRs, o baricitinib oral para além de eficaz, demonstrou ser seguro no tratamento da AA, apresentando efeitos adversos na sua maioria ligeiros e em proporções semelhantes com os grupos placebo (34).

Uma revisão sistemática e meta-análise realizada com base nestes ECRs confirmou os resultados supramencionados, demonstrando que o baricitinib oral é significativamente superior ao placebo em termos de eficácia, sendo a diferença mais evidente quando se aumenta a dose de 2 mg para 4 mg e não havendo diferenças significativas em termos de segurança entre os grupos baricitinib e placebo (35).

Estes resultados favoráveis dos estudos BRAVE-AA1 e BRAVE-AA2 levaram a que, no dia 13 de Junho de 2022, a FDA aprovasse o baricitinib oral (Olumiant®) como indicação para o tratamento da AA (9). Desta forma, o baricitinib é o primeiro e único tratamento com aprovação para a AA, constituindo um marco importante na história da doença, com um grande impacto nos doentes com AA severa, que, agora, têm mais uma opção terapêutica disponível de forma mais acessível (11). O baricitinib é recomendado para doentes com AA severa, na dose de 2mg/dia, que pode aumentar até aos 4 mg/dia, se a resposta clínica não for adequada. Uma dose inicial de 4 mg/dia pode ser considerada em doentes com AA total ou universal ou com perda significativa de cílios e/ou supracílios (29). Antes de se iniciar a terapêutica é recomendado excluir a presença de tuberculose e outras infeções ativas (hepatite B e C e infeção VIH), devendo os doentes ser vigiados para sinais e sintomas de infeção ao longo do tratamento (9). Para além disso, os doentes devem fazer uma vigilância hematológica antes e durante o tratamento, com hemograma completo, análises da coagulação e um painel metabólico compreensivo (29).

b. Tofacitinib oral

O tofacitinib é um inibidor JAK de 1ª geração, tendo sido o primeiro de todos a ser desenvolvido. Por esse motivo, é o inibidor JAK com menor seletividade, inibindo todas as enzimas JAK (pan-JAK), apesar de ter uma preferência pela JAK1 e JAK3 (5, 11). A eficácia do tofacitinib oral foi sugerida pela primeira vez em 2014, num relato de caso de um doente com AA universal e concomitantemente psoríase em placas, tratado com tofacitinib 15 mg/dia, tendo tido um crescimento de todo o cabelo ao fim de 3 meses e de todo o pelo corporal ao fim de 8 meses de tratamento (36).

Desde então, o tofacitinib tem sido o inibidor JAK mais vezes utilizado no tratamento da AA e, por essa razão, é o mais documentado na literatura (11, 29, 37). Múltiplos estudos têm demonstrado a sua eficácia e segurança, porém, são, na sua grande maioria, estudos de baixa qualidade, tais como relatos e séries de casos, havendo ainda alguns estudos retrospectivos e ensaios clínicos de braço único publicados (5).

Em 2016, foi realizado um ensaio clínico aberto, de braço único, com 66 pacientes, com AA severa, AA total e AA universal a quem foi dado tofacitinib 5 mg 2 vezes por dia (2x/dia), durante 3 meses. No final do estudo, 36% dos pacientes foram não-respondedores, 32% apresentaram uma resposta intermédia, com uma melhoria do score SALT basal entre 5% e 50% e outros 32% foram respondedores fortes, com uma melhoria do score SALT de base $\geq 50\%$ (Tabela 1). O tratamento foi bem tolerado, com efeitos adversos limitados. Contudo, 3 meses após a cessação da terapêutica com tofacitinib, 20 destes doentes foram novamente avaliados e todos apresentavam perda de cabelo (38).

Em 2018, Jabbari *et al.* realizaram outro ensaio clínico aberto, de braço único, com 12 pacientes diagnosticados com AA moderada a severa, a quem foi administrado tofacitinib em doses crescentes de 5 mg a 10 mg 2x/dia, durante 6 a 18 meses. Dos 12 pacientes, 1 não teve crescimento do cabelo, 3 tiveram uma melhoria do score SALT basal $\leq 50\%$ e 8 apresentaram uma redução do score SALT de base $\geq 50\%$, atingindo o *outcome* primário. Porém, após o final do estudo, 6 dos 8 doentes respondedores apresentaram sinais de perda de cabelo ao fim de 1 a 2 meses sem tratamento, enquanto 1 deles manteve o crescimento do cabelo durante todo o período de *follow up* (6 meses) (39).

Para além destes ensaios clínicos, vários estudos retrospectivos têm sido publicados ao longo dos anos. O maior deles foi realizado por Liu *et al.*, em 2017, com 90 pacientes com AA severa, que receberam tofacitinib 5 mg 2x/dia, adicionando-se prednisolona ou aumentando-se a dose do tofacitinib para 10 mg 2x/dia, se não se observasse resposta ao tratamento inicial ao fim de 3 meses. Dos 90 pacientes do estudo, 65 foram considerados potenciais respondedores, tendo-se observado uma resposta clínica em 77%, com 58% dos pacientes a obterem uma redução do score SALT basal $\geq 50\%$, após um período de 4 a 18

meses de tratamento. Neste estudo não foi disponibilizada informação relativa ao *follow-up* dos doentes após o tratamento (40).

Mais recentemente, uma revisão sistemática e meta-análise corroborou estes achados relativamente ao tofacitinib oral, demonstrando que é um fármaco eficaz e bem tolerado no tratamento da AA. Tratamentos mais prolongados (> 6 meses) foram associados a uma maior resposta SALT₅₀ (melhoria do score SALT basal \geq 50%), que, no geral, foi atingida por 62% dos doentes. Nos primeiros 3 meses após a descontinuação do tofacitinib, houve recorrência da AA na maioria dos pacientes (74%), sugerindo que a resposta clínica não é sustentada, podendo ser necessária uma terapêutica de manutenção em baixas doses para prevenir recorrências. Os efeitos adversos observados foram, na sua maioria, ligeiros, sendo as alterações laboratoriais mais frequentes nos tratamentos mais longos (41).

É importante realçar que também têm sido feitos alguns estudos com o tofacitinib especificamente dirigidos à população pediátrica com AA severa, com resultados positivos em termos de eficácia e segurança, como foi demonstrado numa revisão sistemática e meta-análise recente, na qual o tofacitinib oral, na dose de 2,5 mg a 15 mg por dia, evidenciou ter uma eficácia de 73% e efeitos adversos maioritariamente ligeiros. Contudo, nesta faixa etária, a evidência científica é menor e, por isso, todos os estudos revistos eram observacionais, devendo haver alguma precaução na interpretação dos resultados (42).

c. Ruxolitinib oral

O ruxolitinib é um inibidor JAK de 1ª geração, que inibe preferencialmente a JAK1 e JAK2, à semelhança do baricitinib (29). A eficácia do ruxolitinib oral no tratamento da AA foi sugerida pela primeira vez em 2014, num ensaio clínico com 3 pacientes com AA moderada a severa que demonstraram crescimento do cabelo quase completo, após 3 a 5 meses de tratamento com ruxolitinib 20 mg 2x/dia (23).

Desde então, vários estudos têm sido publicados a demonstrar a eficácia e segurança do ruxolitinib oral no tratamento da AA. Em 2016, Mackay-Wiggan *et al.* realizaram um ensaio clínico aberto, de braço único, com 12 pacientes com AA moderada a severa tratados com ruxolitinib 20 mg 2x/dia, durante 3 a 6 meses. No final deste período, 9 dos 12 pacientes apresentaram um crescimento do cabelo \geq 50%, com uma redução do score SALT basal médio dos 65,8% para os 7,3%. Os efeitos adversos observados foram limitados. Contudo, seguiu-se um período de *follow-up* de 3 meses após o tratamento em que os 9 doentes apresentaram sinais de perda de cabelo, 3 deles com início às 3 semanas de seguimento e de forma mais marcada (43).

Em 2019, foi realizado um ensaio clínico aberto comparativo, com 75 pacientes com

AA severa, em que 1 grupo recebeu ruxolitinib 20 mg 2x/dia e outro grupo recebeu tofacitinib 5 mg 2x/dia, durante 6 meses. No final do tratamento, 84,2% dos doentes do grupo do ruxolitinib e 78,4% do grupo do tofacitinib atingiram uma resposta SALT₅₀, definida como boa a completa (Tabela 1). Ambos os fármacos foram bem tolerados. Porém, após 3 meses de seguimento, cerca de 2/3 dos pacientes apresentaram sinais de recaída com perda de cabelo (44).

Mais recentemente, foi desenvolvida uma forma deuterizada do ruxolitinib, o CTP-543 (deuruxolitinib), que tem sido estudada no tratamento da AA, por via oral, através de estudos de elevada qualidade. O primeiro estudo realizado foi um ECR de fase 2, duplamente cego e controlado por placebo, com 149 pacientes com AA severa, divididos em 4 grupos: placebo, 4 mg, 8mg e 12 mg de CTP-543 2x/dia (45). O *outcome* primário definido foi a proporção de pacientes a atingir uma resposta SALT₅₀ ao fim de 24 semanas de tratamento. No final do estudo, observou-se que a proporção de doentes a atingir a resposta SALT₅₀ foi significativamente superior nos grupos CTP-543 8 mg (47%) e 12 mg (58%) que nos grupos 4 mg (21%) e placebo (9%), resultados considerados estatisticamente significativos ($P < 0,001$) (Tabela 1). Os efeitos adversos observados foram semelhantes entre todos os grupos e, na sua maioria, ligeiros a moderados (45).

Desta forma, os resultados favoráveis deste estudo de fase 2, levaram a que as doses de 8 mg e 12 mg de CTP-543 oral 2x/dia fossem selecionadas para testar a sua eficácia e segurança no tratamento da AA severa, em 2 ECRs de fase 3, operados em maior escala. Os estudos denominaram-se de THRIVE-AA1 e THRIVE-AA2 e incluíram 706 e 517 pacientes, respetivamente, que receberam 12 mg de CTP-543, 8 mg de CTP-543 ou placebo 2x/dia, durante 24 semanas (46, 47). O *outcome* primário definido em ambos os estudos foi a proporção de doentes com um score SALT absoluto $\leq 20\%$ no final do tratamento. Assim, após 24 semanas de tratamento, a proporção de doentes com $\geq 80\%$ de repovoamento capilar, no THRIVE-AA1, foi 41,5% no grupo dos 12 mg, 29,6% no grupo dos 8 mg e 0,8% no placebo, enquanto, no THRIVE-AA2, foi 38,3%, 33% e 0,8%, respetivamente (Tabela 1). Em ambos os estudos, as doses de 8 e 12 mg de CTP-543 foram estatisticamente significativas em relação ao placebo ($P < 0,0001$). Adicionalmente, 53 e 52% dos pacientes do grupo 12 mg e 42 e 47% dos pacientes do grupo 8 mg mostraram-se satisfeitos ou muito satisfeitos com os resultados obtidos, comparativamente com 5 e 2% dos pacientes que receberam placebo, no THRIVE-AA1 e THRIVE-AA2, respetivamente. No geral, o CTP-543 foi bem tolerado, demonstrando ter um bom perfil de segurança (46, 47).

Deste modo, os resultados positivos obtidos nestes estudos de alta qualidade indiciam que, num futuro próximo, o CTP-543 oral possa ser o próximo inibidor JAK a receber aprovação para o tratamento da AA (11).

d. Reações adversas dos inibidores JAK orais

Como foi referido ao longo do trabalho, os inibidores JAK orais parecem ser fármacos seguros e bem tolerados no tratamento da AA. As reações adversas mais frequentemente observadas são ligeiras e incluem: infeções, tais como infeções respiratórias superiores, infeções urinárias e foliculites; diarreia; acne e cefaleias (48). Alterações laboratoriais, tais como citopenias, elevação do colesterol LDL e HDL, das transaminases e da creatinina cinase também foram descritas, mas, no geral, foram menos comuns e ocorreram de forma transitória (5, 10, 34, 41). A infeção por herpes zoster é pouco comum, mas já foi observada em alguns estudos (34, 41). De realçar ainda que, nos estudos controlados por placebo no tratamento da AA, a frequência das reações adversas foi semelhante entre os grupos com inibidores JAK e os grupos com placebo (48).

Contudo, no tratamento de outras doenças inflamatórias como a artrite reumatoide, em que o perfil de segurança dos inibidores JAK orais foi estudado mais extensivamente, o seu uso foi associado a aumento do risco infeccioso, de eventos tromboembólicos e de neoplasias (49). No seguimento destes achados, a FDA lançou um “*black box warning*” em relação aos inibidores JAK, que constitui o nível de aviso mais alto de todos, para alertar os pacientes dos potenciais riscos major associados à sua toma (11, 29). Muitos destes riscos podem ser justificados pelo facto dos inibidores JAK serem potentes imunossuppressores (3).

Ainda assim, os inibidores JAK orais não se associaram a nenhum destes eventos adversos graves nos vários estudos realizados para o tratamento da AA. Isto pode-se dever ao facto de os pacientes serem, no geral, mais novos e mais saudáveis, de se usarem doses mais baixas e de a AA não afetar tanto a saúde dos doentes, quando comparamos com as outras doenças em que os inibidores JAK são usados (29, 41). De qualquer forma, é importante avisar os doentes dos potenciais riscos associados ao uso dos inibidores JAK orais e vigiá-los durante todo o tratamento (11, 41).

e. Inibidores JAK tópicos

Os inibidores JAK começaram a ser testados em formulações tópicas no tratamento da AA, numa tentativa limitar a absorção sistémica e potenciais efeitos secundários da via oral (3, 29). Contudo, os inibidores JAK tópicos demonstraram ser ineficazes no tratamento da AA em vários estudos. Em 2020, num ECR de fase 2, duplamente cego, controlado por veículo, foi testada a eficácia do ruxolitinib 1,5% tópico 2x/dia, em 78 pacientes com AA moderada, durante 24 semanas. No final deste período, tanto no grupo do ruxolitinib como no grupo veículo apenas 5 em 39 doentes atingiram uma resposta SALT₅₀, tendo-se concluído que o ruxolitinib tópico não tem efeito significativo em doentes com AA (Tabela 1)

(50). Mais tarde, outro ECR de fase 2 demonstrou que o delgocitinib (um inibidor pan-JAK) tópico 30 mg/g 2x/dia não era eficaz no tratamento da AA moderada a severa, por não se ter verificado diferença estatisticamente significativa na redução do score SALT, às 12 semanas de tratamento, entre o grupo que recebeu delgocitinib e o grupo veículo (Tabela 1) (51).

Meta-análises e revisões sistemáticas recentes também evidenciaram que os inibidores JAK tópicos não eram eficazes no tratamento da AA, tendo uma delas inclusivamente demonstrado que a via oral tem 4 vezes maiores probabilidades de ter uma resposta clínica e 7 vezes maiores probabilidades de ter uma resposta clínica completa que as formulações tópicas, na AA (48, 52). Adicionalmente, os inibidores JAK tópicos parecem ser ainda menos eficazes do que é sugerido nestas revisões, pois cerca de 50% dos ensaios clínicos com inibidores JAK tópicos terminaram de forma prematura por falta de eficácia ou decisão do patrocinador, não tendo sido publicados os seus resultados. Desta forma, estas meta-análises podem ter sido sujeitas a um viés de publicação e de seleção, que teria sido evitado pela inclusão da literatura cinzenta, que por si só também sugere uma ineficácia do uso dos inibidores JAK por via tópica no tratamento da AA (53).

f. Inibidores JAK de 2ª geração

Os inibidores JAK de 2ª geração, mais seletivos na sua ação, foram desenvolvidos com objetivo de reduzir os efeitos adversos resultantes da inibição de múltiplas vias de sinalização (37). Existem 4 inibidores JAK de 2ª geração em estudo no tratamento da AA: o ritlecitinib, o brepocitinib, o upadacitinib e o abrocitinib (11).

O ritlecitinib, um inibidor da JAK3 e da TEC (tirosina cinase expressa no carcinoma hepatocelular), e o brepocitinib, um inibidor da JAK1 e TYK2, por via oral, demonstraram ser eficazes no tratamento da AA, num ECR duplamente cego e controlado por placebo, denominado de ALLEGRO. Na fase 2a deste estudo, 142 pacientes com AA severa foram divididos em 3 grupos: ritlecitinib (200 mg/dia durante 4 semanas e 50 mg/dia nas restantes 20 semanas), brepocitinib (60 mg/dia durante 4 semanas e 30 mg/dia nas restantes 20 semanas) e placebo durante 24 semanas (54). Após este período de tratamento, a proporção de pacientes a atingir a resposta SALT₃₀ foi significativamente superior nos grupos ritlecitinib (50%) e brepocitinib (64%) que no grupo placebo (2%) (Tabela 1). No geral, os fármacos foram bem tolerados, tendo, contudo, havido 2 doentes que tiveram uma reação adversa grave com o brepocitinib (54). Adicionalmente, após a suspensão do tratamento, o tempo médio para que os doentes apresentassem perda de cabelo significativa, com necessidade de reintrodução da terapêutica, foi 16 semanas no grupo ritlecitinib e 24 semanas no grupo brepocitinib (55). Estes resultados positivos levaram à

realização do ALLEGRO fase 2b/3, apenas com o ritlecitinib, que envolveu 718 pacientes com AA severa. No final das 24 semanas de tratamento, uma proporção estatisticamente significativa dos pacientes que receberam as doses mais altas de ritlecitinib (30 ou 50 mg/dia, com ou sem uma dose de carga de 200 mg/dia durante 4 semanas) atingiu um score de SALT absoluto $\leq 20\%$, quando comparado com o placebo (Tabela 1) (56, 57). O perfil de segurança do ritlecitinib foi consistente com os estudos prévios, havendo um grande interesse neste fármaco por ser o único que evita a inibição do JAK1 e JAK2 e dos potenciais efeitos adversos que daí resultam (aumento do colesterol e transaminases e citopenias) (58).

Já o upadacitinib e o abrocitinib, ambos inibidores JAK-1 usados na dermatite atópica, apresentam uma menor evidência científica no tratamento da AA, tendo apenas demonstrado eficácia em alguns relatos de casos (11, 29). Serão necessários ensaios clínicos de maior qualidade no futuro para perceber qual o verdadeiro papel que estes 2 fármacos poderão ter no tratamento da AA (11).

g. Limitações do uso dos inibidores JAK

Apesar dos inibidores JAK orais terem demonstrado ser uma excelente opção terapêutica no tratamento da AA, existem algumas limitações que devem ser tidas em conta.

Em primeiro lugar, como já foi demonstrado em vários estudos, após a suspensão do tratamento com os inibidores JAK, a AA recorre rapidamente e os pacientes voltam a experienciar queda de cabelo (38, 39, 43, 44, 55). Isto sugere que seja necessário realizar-se um tratamento contínuo com estes fármacos para se conseguir obter uma resposta clínica sustentada na AA. Contudo, a existência de uma terapêutica crónica de manutenção com inibidores JAK levanta questões relativamente aos seus efeitos secundários a longo prazo, que, atualmente, ainda são desconhecidos. Assim, no futuro, serão necessários mais estudos que avaliem a eficácia e, acima de tudo, a segurança a longo prazo dos inibidores JAK orais no tratamento da AA (5, 8, 24).

Adicionalmente, outra preocupação que existe com a uso dos inibidores JAK no tratamento da AA é o seu custo elevado, que pode chegar aos 50000 dólares/ano para cada paciente, tendo como exemplo os Estados Unidos da América (EUA). Este valor é muito superior ao de qualquer um dos outros tratamentos usados atualmente na AA, podendo tornar-se insustentável para os pacientes, principalmente se for necessário tomar os inibidores JAK de forma crónica (5).

Tabela 1. Sumário dos principais estudos realizados com inibidores JAK no tratamento da AA.

| Inibidor JAK | Tipo de estudo | Nº de doentes | Doses | Outcome primário | Resposta (%) |
|---|----------------------------|---------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| Baricitinib oral (33, 34) | ECR fase 2 (BRAVE-AA1) | 110 | Baricitinib 4 mg, 1x/dia Baricitinib 2 mg, 1x/dia Placebo, 1x/dia | SALT ≤ 20% às 36 semanas | 51,9% 33,3% 3,6% |
| | ECR fase 3 (BRAVE-AA1) | 654 | Baricitinib 4 mg, 1x/dia Baricitinib 2 mg, 1x/dia Placebo, 1x/dia | SALT ≤ 20% às 36 semanas | 38,8% 22,8% 6,2% |
| | ECR fase 3 (BRAVE-AA2) | 546 | Baricitinib 4 mg, 1x/dia Baricitinib 2 mg, 1x/dia Placebo, 1x/dia | SALT ≤ 20% às 36 semanas | 35,9% 19,4% 3,3% |
| Tofacitinib oral (38) | Ensaio clínico aberto | 66 | Tofacitinib 5 mg, 2x/dia | SALT ₅₀ aos 3 meses | 32% |
| Ruxolitinib e tofacitinib oral (44) | Ensaio clínico aberto | 75 | Ruxolitinib 20 mg, 2x/dia Tofacitinib 5 mg, 2x/dia | SALT ₅₀ aos 6 meses | 84,2% 78,4% |
| CTP-543 oral (46, 47) | ECR fase 2 | 149 | CTP-543 12 mg, 2x/dia CTP-543 8 mg, 2x/dia CTP-543 4 mg, 2x/dia Placebo, 2x/dia | SALT ₅₀ às 24 semanas | 58% 47% 21% 9% |
| | ECR fase 3 (THRIVE-AA1) | 706 | CTP-543 12 mg, 2x/dia CTP-543 8 mg, 2x/dia Placebo, 2x/dia | SALT ≤ 20% às 24 semanas | 41,5% 29,6% 0,8% |
| | ECR fase 3 (THRIVE-AA2) | 517 | CTP-543 12 mg, 2x/dia CTP-543 8 mg, 2x/dia Placebo, 2x/dia | SALT ≤ 20% às 24 semanas | 38,3% 33% 0,8% |
| Ruxolitinib tópico (50) | ECR fase 2 | 78 | Ruxolitinib 1,5%, 2x/dia Veículo, 2x/dia | SALT ₅₀ às 24 semanas | 12,8% 12,8% |

(continua)

Tabela 1. (continuação)

| Inibidor JAK | Tipo de estudo | Nº de doentes | Doses | Outcome primário | Resposta (%) |
|---|----------------------------|----------------------|---|-------------------------------------|--|
| Delgocitinib tópico (51) | ECR fase 2 | 31 | Delgocitinib 30 mg/g, 2x/dia Veículo, 2x/dia | SALT ₅₀ às 12 semanas | 11,8% 16,7% |
| Ritlecitinib e Brepocitinib oral (54) | ECR fase 2a (ALLEGRO) | 142 | Ritlecitinib 200 mg/dia, depois 50 mg/dia Brepocitinib 60 mg/dia, depois 30 mg/dia Placebo, 1x/dia | SALT ₃₀ às 24 semanas | 50% 64% 2% |
| Ritlecitinib oral (56, 57) | ECR fase 2b/3 (ALLEGRO) | 718 | Ritlecitinib 200 mg/dia, depois 50 mg/dia Ritlecitinib 200 mg/dia, depois 30 mg/dia Ritlecitinib 50 mg/dia Ritlecitinib 30 mg/dia Ritlecitinib 10 mg/dia Placebo, 1x/dia | SALT ≤ 20% às 24 semanas | 30,6% 22,3% 23,4% 14,3% 1,7% 1,5% |

ECR: Ensaio clínico randomizado; SALT: *Severity of Alopecia Tool*; SALT_n: ≥ n% de melhoria do score SALT de base

6.2.2 Inibidores da fosfodiesterase-4

Os inibidores da fosfodiesterase-4 (iPDE4) são pequenas moléculas que previnem a hidrólise e inativação da adenosina monofosfato cíclica (cAMP) e, desta forma, limitam a produção de várias citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-2, a IL-8, a IL-12, o IFN- γ e o TNF- α (59). O apremilast oral é um iPDE4 aprovado para o tratamento da artrite psoriática desde 2014, que ganhou interesse como potencial terapêutica inovadora na AA, por apresentar eficácia em alguns relatos de casos (60).

Contudo, mais recentemente, num ECR de fase 2, duplamente cego e controlado por placebo, o apremilast oral não demonstrou eficácia no tratamento da AA. Neste estudo, 30 pacientes com AA severa foram randomizados para receber apremilast 30 mg ou placebo, 2x/dia, durante 24 semanas. No final do tratamento, apenas 1 doente em cada grupo atingiu a resposta SALT₅₀, não havendo diferença estatisticamente significativa na melhoria do score SALT entre os grupos apremilast e placebo ($P=0,38$) (Tabela 2). De realçar que 8 doentes do grupo apremilast não completaram o esquema terapêutico por falta de eficácia ou intolerância aos efeitos adversos (sobretudo náuseas e diarreia) (59). Estes resultados negativos corroboraram os achados de uma série de casos em que o apremilast oral também demonstrou falta de eficácia no tratamento da AA severa (61).

Assim, o papel do apremilast no tratamento da AA severa parece ser limitado, podendo ser ainda uma possibilidade terapêutica nos doentes com AA ligeira, por terem uma menor carga inflamatória. No entanto, serão necessários estudos no futuro que avaliem esta hipótese (59).

6.2.3 Biológicos

Nos últimos anos, vários medicamentos biológicos aprovados no tratamento de outras doenças inflamatórias foram testados como opções terapêuticas na AA, com destaque para o dupilumab, o secukinumab e o aldesleukin.

O dupilumab é um anticorpo monoclonal humano, aprovado para o tratamento da dermatite atópica moderada a severa e outras doenças do tipo 2, que bloqueia a subunidade alfa do recetor da IL-4 (IL-4R α), inibindo, assim, duas citocinas Th2 essenciais, a IL-4 e a IL-13 (62). Como já foi referido, o eixo Th2 tem, possivelmente, um papel patogénico na AA (26, 62). Para além disso, estudos epidemiológicos demonstraram uma associação forte entre a AA e a dermatite atópica, havendo, por isso, um racional terapêutico no uso do dupilumab na AA (63). Contudo, os resultados do dupilumab no tratamento AA são paradoxais, havendo estudos que demonstram eficácia, mas outros que implicam o dupilumab como causa da AA. Uma revisão sistemática recente corroborou estes achados

ao demonstrar que, por um lado, 23 doentes evidenciaram crescimento marcado do cabelo com o dupilumab, mas, por outro, 21 foram diagnosticados com AA ou exacerbaram a sua AA pré-existente, no seguimento de tratamentos com o dupilumab (64). Uma amplificação da resposta Th1 resultante da inibição do eixo Th2 foi colocada como hipótese explicativa para este efeito contraditório do dupilumab (10).

Para tentar esclarecer estes achados foi realizado um ECR de fase 2a, com 60 pacientes com AA moderada a severa que receberam injeções subcutâneas semanais de 300 mg de dupilumab ou placebo (62). Ao fim de 24 semanas de tratamento, 10% dos pacientes do grupo dupilumab atingiram uma resposta SALT₅₀, que não foi atingida por nenhum paciente do grupo placebo (0%) (Tabela 2). Às 48 semanas de tratamento, a proporção de doentes do grupo dupilumab a atingir o SALT₅₀ elevou-se para 22,5%. Para além disso, os doentes com níveis de IgE no soro ≥ 200 IU/ml e/ou história pessoal ou familiar de atopia demonstraram uma resposta clínica superior, sugerindo que a medição de IgE no soro pode ser preditora da resposta ao tratamento com o dupilumab e ajudar na seleção dos doentes. Os efeitos adversos observados foram na maioria ligeiros (62). No geral, os resultados deste ensaio clínico demonstraram uma possível eficácia do dupilumab no tratamento da AA.

O secukinumab é um antagonista humano da IL-17A, testado no tratamento da AA, pelo possível papel patogénico do eixo Th17 na fisiopatologia da doença (26, 65). No único ECR realizado, 11 doentes com AA severa foram randomizados para receber injeções subcutâneas de 300 mg de secukinumab ou placebo, sendo que, no final do tratamento, nenhum dos 11 pacientes atingiu uma resposta SALT₅₀ (Tabela 2). Apenas 1 doente do grupo secukinumab apresentou algum crescimento do cabelo, tendo outro doente do mesmo grupo piorado a sua AA. Com base nestes resultados, o secukinumab demonstrou ser ineficaz no tratamento da AA (65).

A aldesleukin é uma IL-2 recombinante, que, em baixas doses, promove a expansão e função supressora dos linfócitos T reguladores, deficitários na AA (16, 66). Num estudo piloto com 5 doentes com AA severa refratária, foi observado crescimento parcial do cabelo em 4 doentes após a administração de aldesleukin em baixa dose (67). Isto levou à realização de um ECR com 43 pacientes com AA severa, tratados com aldesleukin na mesma dose, por via subcutânea (66). Porém, após 52 semanas de *follow up*, não se observou diferença estatisticamente significativa na proporção de doentes a atingir o score SALT₅₀ entre o grupo aldesleukin e o grupo placebo (14,3% vs 9,1%, respetivamente) (Tabela 2). Em termos de efeitos adversos, a maioria dos doentes tratados com IL-2 recombinante apresentaram sintomas de gripe. Desta forma, pode-se concluir que o aldesleukin em baixa dose não parece ser eficaz no tratamento da AA severa (66).

Tabela 2. Sumário dos principais estudos realizados com inibidores da fosfodiesterase-4 e biológicos no tratamento da AA.

| Fármaco | Tipo de estudo | Nº de doentes | Doses | Outcome primário | Resposta (%) |
|---------------------------------------|-----------------------|----------------------|--|--|---------------------|
| Apremilast oral (59) | ECR fase 2 | 30 | Apremilast 30 mg, 2x/dia Placebo, 2x/dia | SALT ₅₀ às 24 semanas | 8,3% 12,5% |
| Dupilumab subcutâneo (62) | ECR fase 2a | 60 | Dupilumab 300 mg, semanal Placebo, semanal | SALT ₅₀ às 24 semanas | 10% 0% |
| Secukinumab subcutâneo (65) | ECR fase 2 | 11 | Secukinumab 300 mg, semanal, depois mensal Placebo semanal, depois mensal | SALT ₅₀ às 24 semanas | 0% 0% |
| Aldesleukin subcutâneo (66) | ECR fase 2 | 43 | Aldesleukin em baixa dose, 4 ciclos Placebo, 4 ciclos | SALT ₅₀ às 52 semanas de <i>follow-up</i> | 14,3% 9,1% |

ECR: Ensaio clínico randomizado; SALT: *Severity of Alopecia Tool*; SALT_n: ≥ n% de melhoria do score SALT de base

7. Conclusão

A alopecia areata é uma doença crónica com carácter imprevisível que influencia de forma muito negativa a qualidade de vida dos doentes, não havendo ainda nenhum tratamento curativo disponível. Contudo, os avanços recentes na compreensão da fisiopatologia da AA, com especial foco na descoberta da importância da via JAK-STAT na manutenção do infiltrado imune de linfócitos T CD8+ NKG2D+, levaram a uma revolução nas opções terapêuticas para a AA.

Os tratamentos disponíveis passaram de fármacos imunossupressores inespecíficos com muitos efeitos adversos sistémicos, para fármacos com alvos terapêuticos bem definidos e com um melhor perfil de segurança. Na linha da frente destes tratamentos inovadores estão os inibidores JAK, que têm no baricitinib oral (Olmiant®), o primeiro e único fármaco de sempre aprovado para o tratamento da AA. Espera-se que nos próximos anos haja mais inibidores JAK orais a receber a aprovação para o tratamento da AA, tais como o CTP-543 (deuruxolitinib) e o ritlecitinib, que demonstraram ser eficazes e seguros em ensaios clínicos randomizados de fase 3, realizados em larga escala.

Não obstante a fantástica oportunidade no tratamento da AA que foi o surgimento dos inibidores JAK, existem algumas preocupações inerentes ao seu uso que devem ser abordadas. Os inibidores JAK são fármacos com um elevado custo, sendo provavelmente um dos maiores obstáculos ao seu uso na prática clínica. Todavia, é expectável que nos próximos tempos o seu preço baixe, principalmente após a aprovação do baricitinib oral, que, assim, vai ser mais vezes comercializado e prescrito pelos médicos a doentes com AA severa.

Para além disso, os doentes não apresentam uma resposta clínica sustentada após suspenderem os inibidores JAK. Neste âmbito, a existência de um esquema terapêutico de manutenção parece ser a solução mais adequada. Porém, dada a possibilidade desta terapêutica ser administrada de forma indefinida, possivelmente até ao final da vida do doente, são necessários mais estudos no futuro que avaliem a segurança a longo prazo dos inibidores JAK orais. A transição destes pacientes para esquemas de longa duração com inibidores JAK de 2ª geração ou inibidores JAK tópicos é uma alternativa a ser explorada, por terem um menor potencial de efeitos adversos sistémicos. No entanto, os inibidores JAK tópicos demonstraram ser ineficazes no tratamento da AA e, por isso, é necessário arranjar formas de melhorar a penetração na pele destes fármacos, para que ainda possam ter um papel no tratamento da AA. Já os inibidores JAK de 2ª geração, mais específicos na sua ação, provaram ser eficazes nos ensaios clínicos realizados, sendo expectável a sua adição ao armamento terapêutico da AA, num futuro próximo.

Outros tratamentos inovadores, tais como os inibidores da fosfodiesterase-4 e os biológicos, parecem ter uma eficácia mais limitada no tratamento da AA. Dentro destes, o dupilumab destaca-se por ter apresentado uma maior eficácia que os restantes, principalmente em doentes com características atópicas. Contudo, serão necessários mais estudos no futuro que clarifiquem os seus potenciais efeitos paroxísticos na AA.

Nos próximos anos, à medida que mais mecanismos fisiopatológicos da AA são desvendados, espera-se que o número de opções terapêuticas disponíveis para fazer face a esta doença tão desafiante cresça de forma significativa.

8. Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Margarida Gonçalo, pelos saberes transmitidos, pela sua ajuda e pronta disponibilidade no esclarecimento de dúvidas ao longo desta revisão. Sem os seus conselhos e orientações este trabalho não teria sido possível.

Agradeço à minha família e amigos pelo constante apoio, motivação e estímulo ao longo do meu percurso académico, em especial durante este período de realização do trabalho final.

9. Referências

1. Sterkens A, Lambert J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med*. 2021;21(2):215-30.
2. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata - Current understanding and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(1):59-90.
3. de Oliveira AB, Alpalhão M, Filipe P, Maia-Silva J. The role of Janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e13053.
4. Fukuyama M, Ito T, Ohyama M. Alopecia areata: Current understanding of the pathophysiology and update on therapeutic approaches, featuring the Japanese Dermatological Association guidelines. *J Dermatol*. 2022;49(1):19-36.
5. Dillon KL. A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:691-714.
6. Olayinka JJT, Richmond JM. Immunopathogenesis of alopecia areata. *Curr Res Immunol*. 2021;2:7-11.
7. Iorizzo M, Tosti A. Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;23(1):77-81.
8. Moya EC, Bruinsma RL, Kelly KA, Feldman SR. How suitable are JAK inhibitors in treating the inflammatory component in patients with alopecia areata and vitiligo? *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(3):189-91.
9. Rubin R. First Systemic Treatment for Severe Alopecia Is Approved. *Jama*. 2022;328(3):235.
10. Pourang A, Mesinkovska NA. New and Emerging Therapies for Alopecia Areata. *Drugs*. 2020;80(7):635-46.
11. Lensing M, Jabbari A. An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata. *Front Immunol*. 2022;13:955035.
12. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med*. 2012;366(16):1515-25.
13. Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López M, García-Ortiz JE, Bocanegra-García V, Guardiola-Avila I, et al. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(6):e404-e11.
14. Pratt CH, King LE, Jr., Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17011.
15. Anzai A, Wang EHC, Lee EY, Aoki V, Christiano AM. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. *Int Immunol*. 2019;31(7):439-47.
16. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):403-23.
17. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun*. 2019;98:74-85.
18. Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1033-48.
19. Triyangkulsri K, Suchonwanit P. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2323-35.
20. Paus R, Bulfone-Paus S, Bertolini M. Hair Follicle Immune Privilege Revisited: The Key to Alopecia Areata Management. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2018;19(1):S12-s7.

21. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, Huang H, Menelaou A, Redler S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun.* 2015;6:5966.
22. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol.* 2020;29(8):703-25.
23. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med.* 2014;20(9):1043-9.
24. Seneschal J, Boniface K, Jacquemin C. Alopecia areata: Recent advances and emerging therapies. *Ann Dermatol Venereol.* 2022.
25. Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Hoffmann R, Sundberg JP, Vitacolonna M, Kissling S, et al. Interferon-gamma-deficient mice are resistant to the development of alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2006;155(3):515-21.
26. Waśkiel-Burnat A, Osińska M, Salińska A, Blicharz L, Goldust M, Olszewska M, et al. The Role of Serum Th1, Th2, and Th17 Cytokines in Patients with Alopecia Areata: Clinical Implications. *Cells.* 2021;10(12).
27. Speiser JJ, Mondo D, Mehta V, Marcial SA, Kini A, Hutchens KA. Regulatory T-cells in alopecia areata. *J Cutan Pathol.* 2019;46(9):653-8.
28. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):1-12.
29. Ramírez-Marín HA, Tosti A. Emerging drugs for the treatment of alopecia areata. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2022.
30. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):440-7.
31. Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, Aldhouse NVJ, Macey J, Nunes FP, et al. The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: a measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):702-9.
32. Jabbari A, Dai Z, Xing L, Cerise JE, Ramot Y, Berkun Y, et al. Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine.* 2015;2(4):351-5.
33. King B, Ko J, Forman S, Ohyama M, Mesinkovska N, Yu G, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(4):847-53.
34. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med.* 2022;386(18):1687-99.
35. Mahmoud AM. Effectiveness and safety of baricitinib in patients with alopecia areata: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2022:1-9.
36. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(12):2988-90.
37. Zheng C, Tosti A. Alopecia Areata: New Treatment Options Including Janus Kinase Inhibitors. *Dermatol Clin.* 2021;39(3):407-15.

38. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89776.
39. Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J, Chen JC, Bitterman A, Ulerio G, et al. An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Tofacitinib in Moderate to Severe Patch-Type Alopecia Areata, Totalis, and Universalis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1539-45.
40. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):22-8.
41. Yu DA, Kim YE, Kwon O, Park H. Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87(5):621-7.
42. Behrangi E, Barough MS, Khoramdad M, Hejazi P, Koltapeh MP, Goodarzi A. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of alopecia areata in children: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2022.
43. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89790.
44. Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Severe Alopecia Areata: An Open-Label Comparative Study. *Dermatology*. 2019;235(2):130-6.
45. King B, Mesinkovska N, Mirmirani P, Bruce S, Kempers S, Guttman-Yassky E, et al. Phase 2 randomized, dose-ranging trial of CTP-543, a selective Janus Kinase inhibitor, in moderate-to-severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):306-13.
46. Concert pharmaceuticals reports positive topline results for first CTP-543 phase 3 clinical trial in alopecia areata [press release]. Lexington, MA, US: Concert Pharmaceuticals, Inc.2022.
47. Concert pharmaceuticals reports positive topline results for second CTP-543 phase 3 clinical trial in alopecia areata [press release]. Lexington, MA, US: Concert Pharmaceuticals, Inc.2022.
48. Yan D, Fan H, Chen M, Xia L, Wang S, Dong W, et al. The efficacy and safety of JAK inhibitors for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Front Pharmacol*. 13. Switzerland: Copyright © 2022 Yan, Fan, Chen, Xia, Wang, Dong, Wang, Niu, Rao, Chen, Nie and Fang.; 2022. p. 950450.
49. Hoisnard L, Lebrun-Vignes B, Maury S, Mahevas M, El Karoui K, Roy L, et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database. *Sci Rep*. 2022;12(1):7140.
50. Olsen EA, Kornacki D, Sun K, Hordinsky MK. Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata: A 2-part, double-blind, randomized, vehicle-controlled phase 2 study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):412-9.
51. Mikhaylov D, Glickman JW, Del Duca E, Nia J, Hashim P, Singer GK, et al. A phase 2a randomized vehicle-controlled multi-center study of the safety and efficacy of delgocitinib in subjects with moderate-to-severe alopecia areata. *Arch Dermatol Res*. 2022.
52. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):850-6.
53. Steele L, Lee HL, Maruthappu T, O'Toole EA. The status and outcomes of registered clinical trials for Janus kinase inhibitors in alopecia areata: are unpublished trials being overlooked? *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(7):1290-2.

54. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, Banerjee A, Sinclair R, Pavel AB, et al. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(2):379-87.
55. Peeva E, Guttman-Yassky E, Banerjee A, Sinclair R, Cox LA, Zhu L, et al. Maintenance, withdrawal, and re-treatment with ritlecitinib and brepocitinib in patients with alopecia areata in a single-blind extension of a phase 2a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(2):390-3.
56. Pfizer announces positive top-line results from phase 2b/3 trial of ritlecitinib in alopecia areata [press release]. New York, NY, US: Pfizer, Inc.2021.
57. ClinicalTrials.gov. PF-06651600 for the Treatment of Alopecia Areata (ALLEGRO-2b/3). 2022.
58. Ramírez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the Therapeutic Potential of Ritlecitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:363-74.
59. Mikhaylov D, Pavel A, Yao C, Kimmel G, Nia J, Hashim P, et al. A randomized placebo-controlled single-center pilot study of the safety and efficacy of apremilast in subjects with moderate-to-severe alopecia areata. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(1):29-36.
60. Estébanez A, Estébanez N, Martín JM, Montesinos E. Apremilast in Refractory Alopecia Areata. *Int J Trichology.* 11. India: Copyright: © 2019 International Journal of Trichology.; 2019. p. 213-5.
61. Liu LY, King BA. Lack of efficacy of apremilast in 9 patients with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):773-4.
62. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J, Chima M, Hawkes JE, Gilleaudeau P, et al. Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4R α) for alopecia areata patients. *Allergy.* 2022;77(3):897-906.
63. Kridin K, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E, Cohen AD. Alopecia Areata Is Associated with Atopic Diathesis: Results from a Population-Based Study of 51,561 Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1323-8.e1.
64. Pham C, Sung C, Juhasz M, Yuan J, Senna M, Khera P, et al. The Role of Antihistamines and Dupilumab in the Management of Alopecia Areata: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(10):1070-83.
65. Guttman-Yassky E, Nia JK, Hashim PW, Mansouri Y, Alia E, Taliercio M, et al. Efficacy and safety of secukinumab treatment in adults with extensive alopecia areata. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(8):607-14.
66. Le Duff F, Bouaziz JD, Fontas E, Ticchioni M, Viguiet M, Dereure O, et al. Low-Dose IL-2 for Treating Moderate to Severe Alopecia Areata: A 52-Week Multicenter Prospective Placebo-Controlled Study Assessing its Impact on T Regulatory Cell and NK Cell Populations. *J Invest Dermatol.* 2021;141(4):933-6.e6.
67. Castela E, Le Duff F, Butori C, Ticchioni M, Hofman P, Bahadoran P, et al. Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol.* 2014;150(7):748-51.