



## REVISÃO

## Inibidores da via JAK-STAT na dermatologia ☆,☆☆



Hélio Amante Miot <sup>a,\*</sup>, Paulo Ricardo Criado <sup>b,c</sup>,  
Caio César Silva de Castro <sup>d,e</sup>, Mayra Ianhez <sup>f</sup>, Carolina Talhari <sup>g</sup>  
e Paulo Müller Ramos <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

<sup>b</sup> Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Ciências Médicas de Santos, Santos, SP, Brasil

<sup>d</sup> Hospital de Dermatologia Sanitária do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

<sup>e</sup> Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

<sup>f</sup> Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

<sup>g</sup> Departamento de Dermatologia, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

Recebido em 14 de janeiro de 2023; aceito em 2 de março de 2023

## PALAVRAS-CHAVE

Alopecia areata;  
Dermatite atópica;  
Inibidores de Janus  
Quinases;  
Psoríase;  
Tratamento;  
Vitiligo

**Resumo** A via de sinalização *Janus Quinase* (JAK) e transdutor de sinal/ativador da transcrição (STAT) medeia importantes processos celulares, como a resposta imune, carcinogênese, diferenciação, divisão e morte celular. Portanto, medicamentos que interfiram nos diferentes padrões de sinalização JAK-STAT têm potencial indicação para várias condições médicas. Os principais alvos dermatológicos dos inibidores da via JAK-STAT são doenças inflamatórias ou autoimunes como psoríase, vitiligo, dermatite atópica e alopecia areata, porém, diversas dermatoses estão em investigação para ampliar esse rol de indicações. Como os inibidores da via JAK-STAT devem, paulatinamente, ocupar espaço relevante na prescrição dermatológica, esta revisão apresenta os principais medicamentos disponíveis, seus efeitos imunológicos e suas características farmacológicas relacionadas à eficácia clínica e de segurança, a fim de substanciar a melhor prática dermatológica.

© 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

A via de sinalização *Janus Quinase* (JAK) e transdutor de sinal/ativador da transcrição (STAT) compreende uma família de moléculas ligadas aos domínios intracelulares dos receptores de diversas citocinas e fatores de crescimento, que medeiam sua sinalização até o núcleo.<sup>1</sup> A denominação dessas quinases como *Janus* refere-se ao deus romano que representava o início ou abertura de um processo. Janus tinha duas faces, que estão associadas aos dois domínios das JAK: um catalítico e um semelhante à quinase.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.001>

☆ Como citar este artigo: Miot HA, Criado PR, Castro CC, Ianhez M, Talhari C, Ramos P. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2023;98:656–77.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [helio.a.miot@unesp.br](mailto:helio.a.miot@unesp.br) (H.A. Miot).

Historicamente, o início do dia, do mês e do ano era destinado em sacramento a Janus; assim, segundo a lenda, o mês de janeiro origina-se de seu nome.

A via JAK-STAT pertence a um complexo sistema de proteína quinases, conservado evolutivamente, em que mediadores extracelulares controlam a expressão de genes específicos envolvidos em diversas funções celulares como mitose, diferenciação, apoptose, hematopoese, desenvolvimento do sistema imune (inato e adaptativo) e atividade de glândulas exócrinas. Além disso, participa de respostas celulares a agressões como hipoxia, irradiação ultravioleta, estímulo por endotoxinas, estresse oxidativo e hiperosmolar.<sup>2</sup>

Desse modo, diversas dermatoses inflamatórias ou autoimunes são alvo de estudo para a indicação de inibidores da via JAK-STAT (iJAK).<sup>3</sup> Uma vez que essa classe terapêutica se revelou promissora em substituir o uso crônico dos imunossuppressores clássicos (p. ex., ciclosporina, azatioprina, micofenolato, metotrexato, corticosteroides) em virtude de sua seletividade de ação, os iJAK devem, paulatinamente, ocupar espaço na prescrição dermatológica.

Esta é uma revisão narrativa que englobou artigos publicados sobre iJAK com direcionamento para as principais doenças dermatológicas nas bases de dados MEDLINE, SciELO e Google Scholar, que avaliou o período de 1992 (dos primeiros fundamentos do processo de sinalização intracelular) até os dias atuais. Apresentamos os principais medicamentos disponíveis, seus efeitos imunológicos e suas características farmacológicas relacionadas à eficácia clínica e de segurança, a fim de substanciar a melhor prática dermatológica.

## Via JAK-STAT

As enzimas JAK são tirosina quinases agregadas aos domínios intracelulares dos receptores transmembrana de certas citocinas e fatores de crescimento. Após o acoplamento das moléculas nos domínios extracelulares de seus receptores ocorre modificação conformacional em sua estrutura, que leva à fosforilação de resíduos específicos de tirosina nos dímeros de JAK. Essa fosforilação possibilita o recrutamento de proteínas como os fatores de transcrição STAT, que se dimerizam e são translocadas para o núcleo das células (via *Ran* de importação nuclear) a fim de regular a transcrição de genes específicos (fig. 1).<sup>4</sup>

Cada subtipo de JAK contém um resíduo de tirosina específico para a fosforilação ATP-dependente. Essa especificidade as diferencia entre si e entre as mais de 500 tirosinas quinases humanas.<sup>5</sup>

Os principais componentes da via JAK-STAT constituem quatro enzimas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 [Tyk2]), e sete enzimas STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B e STAT6). Elas se distribuem como dímeros cuja composição varia de acordo com o tipo de receptor transmembrana e o tipo celular envolvido.<sup>1</sup> Logo, de acordo com o padrão de inibição para diferentes JAK-STAT, diferentes perfis de sinalização de citocina são afetados.

O bloqueio seletivo da sinalização de grupos de citocinas é uma característica do efeito imunomodulador dos iJAK em comparação com os imunossuppressores convencionais (p. ex., ciclosporina ou corticosteroides), que suprimem uma vasta gama de mediadores; ou com os imunobiológicos, que

suprimem, especificamente, uma citocina.<sup>6</sup> A tabela 1 apresenta as principais citocinas e os fatores de crescimento afetados pelo bloqueio dos subtipos de JAK.

Como as unidades JAK estão acopladas apenas a receptores de citocinas tipos I e II, os iJAK não medeiam, diretamente, a sinalização de TNF ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), TGF ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), EGF, quimiocinas (p. ex., IL-8, CXCL1, CXCL3), PDGF e IL-1 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), que são patogênicas em uma série de dermatoses.<sup>7,8</sup>

A via de sinalização JAK-STAT constitui profícua linha de pesquisa em biologia celular envolvendo aspectos ligados ao comportamento de variantes mutantes de suas enzimas, a regulação intracelular por inibidores/ativadores, efeitos da ativação não canônica e interação com outras vias inflamatórias, apoptóticas ou de crescimento celular que são assuntos clinicamente relevantes, porém que ultrapassam o escopo deste texto.<sup>9-16</sup>

## Principais características dos iJAK na dermatologia

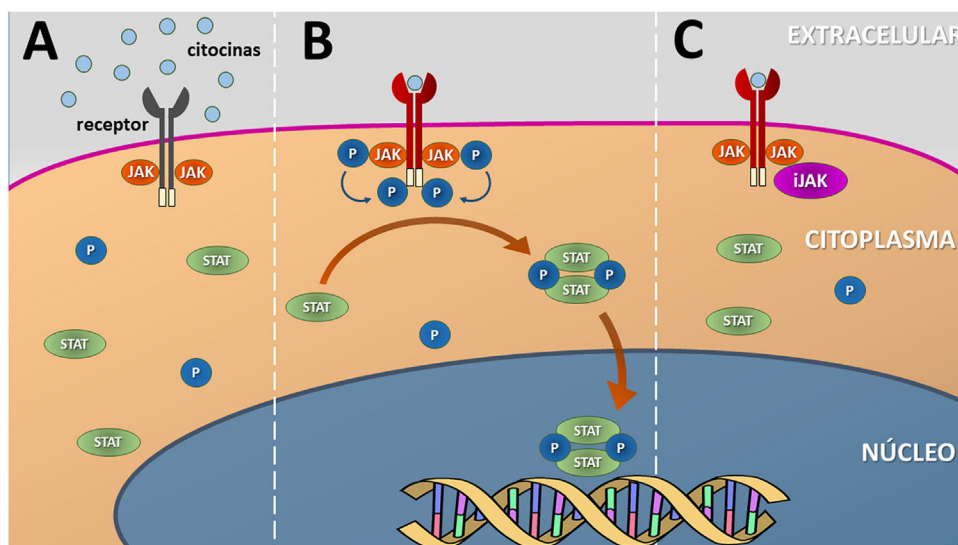
Os iJAK são moléculas pequenas (< 500 kD), o que favorece sua absorção intestinal e permeação cutânea, apesar de serem pouco lipofílicas ( $\log p$  entre 1,5 e 2). Por constituírem medicamentos finais e não dependerem de metabolização para o efeito farmacológico, sua rápida absorção leva a efeito clínico precoce; porquanto, seus picos plasmáticos e meia-vidas de eliminação também são breves (< 18 horas).<sup>17</sup>

Nas formulações tópicas, iJAK não implicam em níveis séricos elevados dos medicamentos, minimizando efeitos adversos (EA) sistêmicos e interações medicamentosas.<sup>17,18</sup> Além disso, atingem alta concentração na epiderme e derme superior, o que justifica sua eficácia em eczemas, psoríase e vitiligo, conforme discutido adiante. Entretanto, recomenda-se não ultrapassar 20% da superfície cutânea, utilizar camada fina e não prolongar seu uso, com o intuito de reduzir a chance de efeitos sistêmicos.<sup>17</sup>

Quanto à seletividade, os iJAK podem ser classificados como de primeira geração (p. ex., tofacitinibe, baricitinibe) ou não seletivos, ou de segunda geração (p. ex., upadacitinibe, abrocitinibe, ritlectinibe), considerados os mais seletivos para um dos subtipos de JAK. Além disso, os iJAK diferem quanto ao bloqueio enzimático (reversível ou covalente) e o sítio de ligação (tipo I, II e alostérico).<sup>19</sup>

Quando consideradas suas estruturas moleculares, os iJAK podem ser agrupados como iJAK $\alpha$  (baricitinibe, delgocitinibe, ruxolitinibe, tofacitinibe) ou iJAK $\beta$  (abrocitinibe, upadacitinibe, filgotinibe, deucravacitinibe). Os iJAK $\alpha$  têm estrutura semelhante à purina e sistema bicíclico condensado formado por heterociclos de pirimidina/pirrol. Todas essas substâncias exibem um grupo cianeto nucleofílico para o sítio de ligação da quinase. Dada a semelhança dos segmentos JH1 entre as isoformas JAK, os iJAK $\alpha$  as inibem todas, apesar de diferentes afinidades. Os iJAK $\beta$  foram especificamente sintetizados por modelagem química para otimizar as ligações, na tentativa de combinar a estrutura dos iJAK $\beta$  com um respectivo sítio de ligação, gerando maior seletividade. Porém, os iJAK $\beta$  são menos comparáveis entre si quanto à estrutura química.<sup>20</sup>

Em virtude da semelhança estrutural das enzimas do grupo JAK, os diferentes iJAK exercem algum efeito inibitório em todos os seus quatro subtipos, de acordo com



**Figura 1** Representação esquemática da via (canônica) de sinalização JAK-STAT. (A) Diversas citocinas e fatores de crescimento presentes no meio extracelular dependem de receptores transmembrana para dar início ao processo de sinalização celular e transcrição nuclear dos genes associados a cada via. (B) O acoplamento da citocina com o domínio extracelular do receptor transmembrana leva a mudança em sua conformação e fosforilação dos dímeros de JAK, situados no domínio intracelular do receptor, e que transfosforilam seus resíduos terminais de tirosina. Esse processo induz a dimerização e fosforilação de unidades inativas de STAT, que migram para o núcleo e medeiam a transcrição de genes relacionados à via da citocina específica. (C) Inibidores da via de sinalização JAK-STAT (iJAK) impedem a fosforilação da JAK, interrompendo a sinalização nuclear da citocina ou fator de crescimento. Fonte: os autores

**Tabela 1** Principais citocinas e fatores de crescimento influenciados pela sinalização de diferentes subtipos de JAK, em humanos

JAK	Citocinas e fatores de crescimento
JAK1	IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-13, IL-15, IL-19, IL-21, IL-22, IL-27, IL-28, IL-29, IL-31, IL-35, fator neurotrófico ciliar (CNTF), oncostatina-M (OSM), cardiotrofina (CT-1)
JAK2	IFN- $\gamma$ , IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, IL-12, IL-19, IL-22, IL-23, IL-27, IL-35, fator de estimulação de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), eritropoetina (EPO), tireoide peroxidase (TPO), leptina, oncogene viral mieloproliferativo da leucemia (mpl), prolactina, hormônio do crescimento (GH)
JAK3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21
TYK2	IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-10, IL-11, IL-12, IL-19, IL-22, IL-23, IL-27, IL-28, IL-29

a concentração utilizada. A [tabela 2](#) resume as características farmacológicas dos principais iJAK de uso atual na dermatologia. Entretanto, a maior parte dos indicadores farmacológicos e farmacodinâmicos é estimada por ensaios em que as concentrações inibitórias são realizadas por testes *in vitro* que empregam diferentes metodologias, sem considerar variações metabólicas ligadas a sexo, faixa etária, ascendência étnica, composição corporal, comorbidades e uso de medicamentos concomitantes. Essas características justificam cautela em sua prescrição e seguimento de longo prazo, uma vez que os resultados de farmacovigilância das principais substâncias ainda estão em andamento em virtude da recente aprovação (menos de cinco anos) pelas agências regulatórias internacionais.

### Segurança e tolerabilidade dos iJAK

Tal como ocorre com outras medicações, exceto em reações imunologicamente mediadas, os EA e riscos ligados a medicamentos que interferem nas vias de sinalização e transcrição de citocinas, fatores de crescimento celular e

indução da apoptose celular são diretamente proporcionais aos seguintes condicionantes: (i) ocorrência de doenças concomitantes (tuberculose latente, infecção por HIV, HTLV-1, doença de Chagas, doenças autoimunes, doença intestinal inflamatória [DII], trombofilias, hepatopatias, nefropatias e hematológica); (ii) dose da medicação; (iii) longevidade do tratamento, e (iv) vias metabólicas alteradas por polimorfismo gênico (deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase, acetilador lento, HLA de predisposição a reações adversas graves como no caso do abacavir, HLA-B\*5701).<sup>21</sup>

Mesmo assim, muitos EA podem ser pouco frequentes, ou mesmo não estar presentes em estudos de fase III com limitado número de pacientes e curta exposição ao fármaco, que somente serão identificados pelos relatos de farmacovigilância, já que a maioria dos iJAK tem menos de cinco anos de comercialização.<sup>22</sup> Cabe ao dermatologista estar atento à possibilidade de EA oriundos do uso prolongado desses fármacos, assim como identificar subgrupos de pacientes suscetíveis e, principalmente, a possibilidade de interações medicamentosas.

**Tabela 2** Características farmacológicas dos principais inibidores da via JAK-STAT disponíveis no mercado

Medicamento	Concentração inibitória (IC <sub>50</sub> )	Metabolismo	Meia-vida plasmática
Tofacitinibe	JAK1: 2,9 nM JAK2: 1,2 nM JAK3: 1,1 nM TYK2: 42 nM	Hepático CYP3A4 > CYP2C19	6 a 8 horas
Baricitinibe	JAK1: 4,0 nM JAK2: 6,6 nM JAK3: 787 nM TYK2: 61 nM	Hepático CYP3A4	10 a 13 horas
Ruxolitinibe	JAK1: 6,4 nM JAK2: 8,8 nM JAK3: 487,0 nM TYK2: 30,0 nM	Hepático CYP3A4	3 a 4 horas
Ritlecitinibe	JAK1: 1.638 nM JAK2: 1.507 nM JAK3: 0,3 nM TYK2: 3.779 nM	Hepático: CYP450; Sérico: glutationa-S-transferase	2 a 3 horas
Abrocitinibe	JAK1: 29 nM JAK2: 803 nM JAK3: >10.000 nM TYK2: 1.259 nM	Hepático CYP2C19 > CYP2C9 > CYP3A4 > CYP2D6	3 a 5 horas
Upadacitinibe	JAK1: 14 nM JAK2: 593 nM JAK3: 1.860 nM TYK2: 2.715 nM	Hepático CYP3A4 > CYP2D6	6 a 15 horas
Delgocitinibe	JAK1: 2,8 nM JAK2: 2,6 nM JAK3: 13,0 nM TYK2: 58,0 nM	NA: uso tópico	NA: uso tópico

### Interações medicamentosas

O envelhecimento populacional e a disponibilidade de novos fármacos favorecem o uso concomitante de medicamentos pela população, o que maximiza a possibilidade de interações medicamentosas, por exemplo, via citocromo P450 (CYP).<sup>23</sup>

Em pacientes com artrite reumatoide (AR) que receberam iJAK, identificou-se em mais de 10% deles a prescrição concomitante de medicamentos com potencial interação medicamentosa, como inibidores da bomba OAT3 (*organic anion transporter 3*), inibidores potentes do CYP3A4 e CYP2C19.<sup>23</sup>

Enquanto os iJAK são primariamente metabolizados no fígado pelo sistema CYP, via enzimas metabolizadoras do CYP3A4, a extensão do metabolismo por essas vias e outras enzimas varia de acordo com o iJAK utilizado, bem como seu nível de excreção renal. A [tabela 3](#) fornece uma extensa lista de medicamentos que, potencialmente, interferem com CYP3A4, CYP2C19 e bomba OAT3 e que devem ser considerados no uso concomitante de iJAK.

Destaque-se que fazem parte dessa lista medicamentos de uso corriqueiro, como ansiolíticos, antidepressivos, antifúngicos, antilipemiantes e anti-hipertensivos, e os dermatologistas devem ponderar os riscos dessas interações. Inclusive, substâncias de uso recreativo (p. ex., *Cannabis* sp.) e extratos vegetais (p. ex., *Echinacea purpurea*, *Hypericum perforatum*), que são frequentemente omitidos

pelos pacientes, têm efeito sobre a metabolização hepática de medicamentos.<sup>24,25</sup> No entanto, o breve uso concomitante de iJAK com potenciais substâncias que promovem interação, como fluconazol para candidose vulvovaginal, não implica em prejuízo.

Diferentes iJAK de uso sistêmico têm particularidades farmacocinéticas e metabólicas dependentes de sua fração de ligação com proteínas plasmáticas, taxa de metabolização hepática e atividade dos seus metabólitos ([tabela 2](#)).

O tofacitinibe é rapidamente absorvido por via oral, com pico de concentração plasmática em 1 hora, atingindo equilíbrio (*steady-state*) em até 48 horas. Sua biodisponibilidade oral é de 74%, independente da ingestão de alimentos, e 40% da substância se liga a proteínas plasmáticas.<sup>20</sup> É eliminado principalmente via hepática (70%) e renal (30%), o que demanda doses menores em hepatopatas e nefropatas. A principal via de metabolização utiliza o CYP3A4, com pequena contribuição do CYP2C19, além de ser substrato da glicoproteína-P. Não foram demonstradas interações com midazolam, contraceptivos orais ou metformina.<sup>26</sup>

O upadacitinibe é absorvido em ampla faixa de pH (entre 1-7,5) sem grande interferência alimentar, e apenas 52% se ligam às proteínas plasmáticas; portanto, não são esperadas interações relevantes dependentes do deslocamento proteico. Nenhum ajuste de dose é necessário para indivíduos com insuficiência renal ou hepática leve ou moderada.<sup>27</sup> O upadacitinibe é metabolizado pela

**Tabela 3** Medicamentos que potencialmente interferem com os níveis séricos e segurança dos inibidores da via JAK-STAT

Inibidores potentes da OAT3	Aumentam os níveis dos iJAK			Reduzem os níveis dos iJAK	
	Inibidores potentes do CYP2C19	Inibidores potentes do CYP3A4	Inibidores moderados do CYP3A4	Indutores fracos da CYP3A4	Indutores potentes da CYP3A4
Colchicina- -probenecide, probenecide	Amitriptilina, cloranfenicol, clomipramina, delavirdina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, gemfibrozil, imipramina, isoniazida, lansoprazol, miconazol, stiripentol, ticlopidina, tioconazol, zafirlucaste	Atazanavir, boceprevir, claritromicina, cobicistat, conivaptan, curcumin, danoprevir, darunavir, delavirdine, econazol, efavirenz, elvitegravir, ergotamina, idelaisibe, indinavir, itraconazol, cetoconazol, loperamida, lopinavir, mebefradil, midostaurin, naloxona, nefazadona, nelfinavir, nilotinibe, posaconazol, ribociclibe, ritonavir, saquinavir, stiripentol, sulfametoxazol- -tripetropim, telaprevir, telitromicina, terfenadina, tipranavir, troleandomicina, voriconazol	Ácido fusídico, amiodarona, amprenavir, anastrozol, aprepitante, barnidipina, ciclosporina, clobazam, clozapina, crizotinibe, danazol, desvenlafaxina, diltiazem, dimetil sulfóxido (DMSO), dronedarona, eritromicina, fluconazole, fluvoxamina, fosamprenavir, foesnetupitante, haloperidol, imatinibe, idalpina, isavuconazol, isavuconazonio, isoniazida, isradipina, linagliptina, lovastatina, luliconazol, miconazol, mifepristona, milnaciprana, netupitante, nicardapina, nilvadipina, paroxetina, primaquina, risperidona, sertralina, simeprevir, tioconazol, venetoclax, venlafaxina, verapamil, zimeldina, ziprasidona	Clonazepan, colchicina, diazepan, pantoprazol, prednisona, ritonavir	Ácido valproico, atorvasta- tina, carbama- zepina, dexameta- sona, efavirenz, fenitoína, fenobarbi- tal, rifampicina, sinvastatina

CYP3A4, com participação menor de CYP2D6. O uso concomitante com cetoconazol aumenta a concentração máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) do medicamento e a curva de concentração plasmática (AUC) no tempo em 70% e 75%, respectivamente. O uso concomitante com rifampicina diminui a  $C_{m\acute{a}x}$  e AUC em 50% e 60%, respectivamente. Não há interação medicamentosa com varfarina, omeprazol, midazolam e etinilestradiol + levonorgestrel.<sup>26</sup>

O abrocitinibe, após absorção, liga-se em 37% às proteínas plasmáticas; a excreção é principalmente renal (85%) e fecal (9,5%). Quanto à forma não metabolizada, 0,6% são excretadas nos rins e 0,3% nas fezes.<sup>20</sup> A coadministração deve seguir as seguintes recomendações: (i) uso concomitante com inibidores do CYP2C19 – a dose do abrocitinibe deve ser reduzida pela metade; (ii) uso concomitante com indutores potentes do CYP2C9/CYP2C19 – não recomendado; (iii) inibidores do OAT3 – sem necessidade de ajuste.<sup>28</sup> Como exemplos, atenção especial: (i) fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina e ticlopidina (inibidores do CYP2C19); (ii) apalutamida e rifampicina (uso não recomendado); e (iii) probenecida e teriflunomida (sem necessidade de ajuste de dose).<sup>28</sup> Insuficiência hepática não tem efeito clinicamente

relevante na farmacocinética e segurança do abrocitinibe, autorizando seu uso sem ajuste da dose em casos de insuficiência hepática leve ou moderada.<sup>29</sup>

O baricitinibe é rapidamente absorvido por via oral em jejum, com pico plasmático em 1 hora e biodisponibilidade de 80%. Alimentos gordurosos e calóricos diminuem sua absorção em 29%, atrasando o pico plasmático para 3 horas. Ocorre ligação de 50% às proteínas plasmáticas, e *steady-state* é atingido em até 48 horas. Menos de 10% do baricitinibe ingerido sofrem metabolismo pelo CYP3A4, não se detectando metabólitos no plasma, o que dispensa ajuste de dose na insuficiência hepática leve ou moderada. O baricitinibe é excretado sem alteração na urina (69%) e nas fezes (15%), enquanto 6% da dose são excretados como metabólitos. A filtração glomerular é o principal mecanismo de excreção e secreção ativa pelo OAT3, glicoproteína-P, BCRP e pela MATE2-K. Assim, a concentração plasmática do baricitinibe aumenta em pacientes com disfunção renal leve ( $1,4 \times$ ) e moderada ( $2,2 \times$ ). Em pacientes com *clearance* de creatinina entre 30-60 mL/min, a dose do baricitinibe deve ser reduzida para 2 mg/dia, e não é recomendado quando o *clearance* de creatinina for < 30 mL/min.<sup>30</sup>

O ajuste nas doses do tofacitinibe ou baricitinibe, mas não do upadacitinibe, é necessário com a progressão da gravidade da insuficiência renal. Embora a dose do tofacitinibe precise ser ajustada para pacientes com insuficiência hepática moderada, não é o caso do baricitinibe ou do upadacitinibe.<sup>31</sup> Insuficiência renal moderada e grave levaram a maior exposição à porção ativa do abrocitinibe, sugerindo que a dose de abrocitinibe deva ser reduzida pela metade nesses casos.<sup>32</sup>

### Infecções e eventos adversos gerais

Os efeitos farmacológicos dos iJAK são proporcionais às doses utilizadas, de modo que sua prescrição deve levar em consideração a menor dose clinicamente eficaz, a fim de minimizar os riscos associados à imunossupressão ou à inibição da JAK2, associada aos EA hematológicos.

O uso de iJAK tópicos demonstrou poucos EA sistêmicos, porém acne, já relatada em pacientes com iJAK orais, foi observada em alguns relatos e séries de casos.<sup>3</sup>

A maioria dos eventos infecciosos relacionados aos iJAK é relatada pelo uso do tofacitinibe, liberado para comercialização em 2012, de modo que se torna evidente o maior tempo e o grande número de doentes expostos a essa medicação e, conseqüentemente, o maior número de publicações na literatura.<sup>33-36</sup> O estudo ORALSURV envolveu 4.362 indivíduos com AR, com mais de 50 anos e pelo menos um fator de risco cardiovascular. Doentes em uso prévio de metotrexato foram alocados para receber tofacitinibe 5 mg, 2 x /dia; tofacitinibe 10 mg, 2 x /dia; ou anti-TNF $\alpha$  (etanercepte ou adalimumabe). Em relação às infecções, o estudo demonstrou que tofacitinibe conferia risco similar de infecções em relação aos anti-TNF $\alpha$ , exceto pela propensão em reativar vírus latentes (p. ex., varicela-zóster, herpes simplex e citomegalovírus).<sup>33</sup>

Com relação aos eventos infecciosos graves (EIG), o ORALSURV identificou risco semelhante para a dose de 5 mg de tofacitinibe e os anti-TNF $\alpha$ , mesmo em pacientes com mais de 65 anos.<sup>33</sup> Os dados dos EIG no estudo foram consistentes com os dados dos programas de desenvolvimento dos iJAK e agentes biológicos modificadores do comportamento da AR (bDMARD) atualmente aprovados, nos quais as taxas de EIG foram semelhantes (3-4 EIG/100 pacientes-ano), com taxas mais elevadas em idosos.<sup>33,37</sup>

Os EAs mais comuns relatados nos estudos de fase III dos iJAK sistêmicos foram cefaleia, náuseas e nasofaringite. Infecções virais como herpes simples (HSV, *herpes simplex virus*), erupção variceliforme de Kaposi (eczema herpético [EH]) e herpes-zóster (HZ) constituem os EA dermatológicos mais comuns em pacientes com dermatite atópica (DA) sob tratamento com iJAK.<sup>13</sup> A maioria dos dados sobre infecção pelo HSV procede do uso do tofacitinibe na AR, artrite psoriásica e DII. No entanto, há menor incidência de infecção pelo HSV, HZ e EH nos ensaios clínicos de iJAK1 (seletivos) em pacientes com DA.<sup>38,39</sup>

No estudo JADE REGIMEN foram incluídos 1.233 pacientes com DA moderada a grave em

fase aberta (12 semanas) em monoterapia com abrocitinibe 200 mg/dia.<sup>39</sup> Ao final de 12 semanas, 798 pacientes (64,7%) foram considerados respondedores ao medicamento e aleatoriamente alocados no estudo cego com abrocitinibe

200 mg/dia, 100 mg/dia ou placebo (40 semanas). Considerando a fase de estudo aberto (indução) e cego, os pacientes completaram 52 semanas de seguimento. Na fase de indução (12 semanas), foram observados EIGs em seis pacientes (0,5%), com HZ em nove pacientes (0,7%). Na fase cega (40 semanas), as taxas de EIG e HZ variaram entre os pacientes alocados nos três diferentes grupos: (i) placebo, 267 pacientes, foram observados EIG em dois casos (0,7%) e em HZ dois casos (0,7%); (ii) abrocitinibe 100 mg/dia, 265 pacientes, EIG em dois casos (0,8%) e HZ em dois casos (0,8%); (iii) abrocitinibe 200 mg/dia, 266 pacientes, foram observados EIG em cinco casos (1,9%), e HZ em nove casos (3,4%). Somando-se os três grupos da fase cega (20 semanas; 798 pacientes), foram observados nove casos (1,1%) de EIG e 13 (1,6%) de HZ.<sup>39</sup>

Em metanálise sobre a eficácia e segurança de abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe em pacientes com DA moderada a grave, os autores concluíram que quando se analisou o número total de EA (TEAE; do inglês, *treatment-emergent adverse events*), o upadacitinibe e o abrocitinibe demonstraram maior incidência que o grupo placebo, e o abrocitinibe esteve associado a aumento nos TEAE, quando comparado com o baricitinibe. No entanto, quando se analisaram esses iJAK em relação aos TEAE e dose da medicação utilizada, apenas a dose de 30 mg/dia do upadacitinibe aumentou a incidência dos TEAE: *odds ratio* (OR) = 13,64. Ainda na metanálise de rede, a comparação dos eventos adversos de abrocitinibe *versus* placebo resultou em OR = 5,57; baricitinibe *versus* placebo, OR = 2,92; abrocitinibe *versus* baricitinibe, OR = 1,92; abrocitinibe *versus* upadacitinibe, OR = 0,41; e baricitinibe *versus* upadacitinibe, OR = 0,21. Os autores da metanálise ressaltam que a maioria dos estudos de ensaios clínicos foi conduzida com avaliações de eficácia e segurança em um período curto de avaliação, sem comparação ainda em estudos entre eles, e que estudos de eficácia e segurança de longo prazo devem ser conduzidos.<sup>40</sup>

Como exemplos de estudos de fase III publicados com casuística considerável, randomizados e placebo-controlados, *Measure Up 1* e *Measure Up 2* avaliaram, respectivamente, 847 e 836 pacientes com DA moderada a grave alocados em grupos recebendo 30 mg/dia, 15 mg/dia de upadacitinibe ou placebo. Os desfechos primários de eficácia foram avaliados na semana 16, e os EA foram registrados (tabela 4).

No que se refere às complicações infectocontagiosas, é importante considerar que as prevalências das doenças variam com a epidemiologia de cada país. A via JAK-STAT faz a transmissão de sinalização intracelular de mais de 50 citocinas e fatores de crescimento e é considerada a via de comunicação central do sistema imune, inclusive na defesa contra patógenos.

A alteração funcional do sistema JAK-STAT pode ocorrer não apenas por ação farmacoterápica, mas também por mutações germinativas de perda ou ganho de função, as quais determinam diversos fenótipos imunes e doenças mieloproliferativas. Como exemplos: (i) mutações com perda de função da JAK3 são relacionadas com imunodeficiência combinada grave (SCID; do inglês, *severe combined immunodeficiency*); (ii) perda de função por mutações na STAT1 pode gerar deficiência de respostas ligadas às interferonas (IFN), tipo 1 ( $\alpha$  e  $\beta$ ) e IFN- $\gamma$ , ocasionando aumento na suscetibilidade de infecções virais; (iii) mutações com perda da função

**Tabela 4** Principais eventos adversos por ordem de frequência das principais dermatoses em que os inibidores da via JAK-STAT são utilizados

Dermatose	Medicamento	Via de administração/ n de pacientes	Eventos adversos
Alopecia areata	Tofacitinibe	VO 90 pacientes <sup>34</sup>	Nenhum evento adverso grave 28,9% ITRS 1 leucopenia reversível 1 elevação de transaminases que normalizou com a perda ponderal
		VO e tópico 252 pacientes <sup>35</sup>	56,8% ITRS 13,2% acne 29,1% cefaleia 7,7% alteração de transaminases
Vitiligo	Tofacitinibe e ruxolitinibe	VO e tópico 45 pacientes <sup>36</sup>	8,9% acne e alteração de transaminases 4,4% ITRS
Dermatite atópica	Baricitinibe (BREEZE AD 1 e 2)	VO 1.239 pacientes <sup>41</sup>	17,3% nasofaringite (dose 1 mg) Herpes simples oral, cefaleia, diarreia Uma paciente teve tromboembolismo; era tabagista e usava contraceptivo oral (dose 4 mg)
	Abrocitinibe <sup>a</sup> (JADE MONO 2)	VO 1.233 pacientes <sup>42</sup>	14,2% náusea 7,7% nasofaringite e cefaleia 5,8% acne 5,2% vômitos 3,2% ITRS
	Upadacitinibe <sup>b</sup> (Measure Up 1)	VO 566 pacientes <sup>43</sup>	7% a 17% acne 9% a 13% ITRS 8% a 12% nasofaringite 5% a 7% cefaleia 6% aumento CPK

CPK, creatinofosfoquinase; ITRS, infecção do trato respiratório superior; VO, via oral.

<sup>a</sup> A dose considerada do estudo JADE MONO-2 para os eventos adversos foi de 200 mg/dia.

<sup>b</sup> Eventos adversos expressos de acordo com as doses utilizadas (15 e 30 mg).

da JAK1, TYK2, STAT1 e STAT5B determinam infecções bacterianas intracelulares, e a deficiência da STAT5B pode ocasionar pneumonias de repetição; e (iv) mutação com ganho de função da STAT1 pode determinar infecções recorrentes por *Candida* spp., pois a STAT1 antagoniza os efeitos antifúngicos mediados pela IL-17 via STAT3, suprimindo essa sinalização intracelular.<sup>44</sup>

Pacientes com dermatoses crônicas inflamatórias apresentam maior risco de infecção em decorrência tanto de sua própria doença (p. ex., disbiose cutânea com colonização de estafilococos na DA) quanto pelo tratamento ao qual são submetidos, em particular imunossupressores como ciclosporina, azatioprina, micofenolato e metotrexato.<sup>44</sup> Como exemplo, na AR há o dobro de risco de esses pacientes apresentarem infecções graves, particularmente

broncopulmonares e geniturinárias, que contribuem para maior mortalidade.<sup>45</sup> Assim, ao prescrever iJAK, um dos fatores a se considerar são os potenciais EAs dessas substâncias, mas também a idade do paciente (imunosenescência), comorbidades associadas e aspectos da patogênese da doença.

Apesar de as infecções oportunistas se mostrarem mais frequentes em todas as classes de iJAK, não foram observadas diferenças em relação ao risco de EIGs em uma recente análise de rede de ensaios clínicos.<sup>45</sup> Contudo, os ensaios clínicos individuais não foram desenvolvidos para examinar desfechos raros.

Uma análise dos estudos de extensão de longo prazo (EELP) sobre o tofacitinibe encontrou incidência de EIGs de 2,7 casos por 100 pacientes-ano.<sup>46</sup> Quando os iJAK

foram associados a drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs; do inglês, *disease-modifying antirheumatic drugs*) em um registro nos EUA com 21.832 pacientes com AR, houve maior ocorrência de EIGs com tofacitinibe associado a outro DMARD na taxa de 3,67 vs. 2,01 EIG para cada 100 pacientes-ano entre os pacientes em uso apenas do DMARD. A incidência de EIG na associação tofacitinibe + DMARD foi, inclusive, maior que nos pacientes que utilizaram tofacitinibe + anti-TNF $\alpha$ : 3,67 casos/100 pacientes-ano vs. 2,16 casos/100 pacientes-ano.<sup>47,48</sup> Entretanto, esses dados ainda não estão disponíveis em doenças dermatológicas tratadas com iJAK.

Dados de vida real de pacientes com DA comparando os perfis de segurança do baricitinibe e tofacitinibe confirmaram HZ como evento adverso mais frequente (5,6% tofacitinibe  $\times$  4,9% baricitinibe).<sup>40</sup> O risco é maior em idosos e na coadministração com corticosteroides ou metotrexato.<sup>44</sup> No entanto, são poucos os casos de herpes disseminado ou acometendo vários dermatômos, sem evidência de doença visceral ou óbito pela infecção herpética. Os estudos clínicos demonstraram que o upadacitinibe apresentou maior risco de HZ comparado a indivíduos que utilizavam imunobiológicos e DMARDs.<sup>44</sup> Tal como nos iJAK de primeira geração, o upadacitinibe em pacientes com AR apresentou risco maior de HZ quando prescrito em doses elevadas, nas quais o HZ é mais provável ocorrer e ser mais grave e de natureza a envolver vários dermatômos.<sup>49</sup>

Assim, a vacinação contra o vírus do HZ é um meio importante, embora imperfeito, de reduzir o impacto da infecção pelo HZV.<sup>44</sup> Porém, tanto a vacina contra varicela (Varivax<sup>®</sup>, para indivíduos não imunes com menos de 50 anos) quanto a vacina contra zóster (Zostavax<sup>®</sup> para indivíduos  $\geq$  50 anos) utilizam vírus vivos (assim como a da febre amarela) e, como tal, recomenda-se administrar pelo menos três a quatro semanas antes do início dos iJAK.<sup>44</sup>

No Brasil, já está disponível a vacina recombinante contra o HZV, Shingrix<sup>®</sup>, para pacientes com mais de 50 anos, adultos maiores de 18 anos com imunossupressão ou que vão receber imunossupressores, como os iJAK. Essa vacina confere taxas de proteção de 91,3% para pessoas com 70 anos ou mais, e de 67,3% em imunocomprometidos com mais de 50 anos. A vacina é composta pelo antígeno glicoproteína E (gE) da superfície viral e deve ser oferecida em duas doses (0-2 meses). Como não utiliza partículas vivas, pode ser administrada em concomitância com o tratamento iJAK.<sup>50</sup>

Estudos de eficácia sobre o uso de Shingrix<sup>®</sup> em uma população imunocomprometida  $\geq$  65 anos e em indivíduos tratados para DII com imunossupressores e  $\geq$  50 anos mostraram boa proteção contra HZ. Como ambos (iJAK e Shingrix<sup>®</sup>) estão recentemente disponíveis, o seguimento de longo prazo dessa associação deve revelar detalhes do perfil de imunização nesses pacientes.

Os iJAK reduzem as diferentes citocinas e a sinalização dos receptores do fator de crescimento, dependendo do tipo de inibição de JAK. Tofacitinibe, um inibidor de JAK1/3, tem efeitos importantes no desenvolvimento dos linfócitos B naïve. Isso sugere perda na capacidade de imunização contra novos antígenos. Encontrou-se resposta imune diminuída à vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPSV-23), especialmente em pacientes recebendo metotrexato concomitantemente: tofacitinibe, 45,1% vs. controles saudáveis

68,4%. A interrupção temporária do tofacitinibe por duas semanas (uma semana antes e uma após a vacinação) não restaurou a eficácia da vacina pneumocócica. Já os resultados para a vacina da influenza não foram afetados pelo uso do tofacitinibe.<sup>51</sup>

No entanto, a maioria dos pacientes com psoríase tratada com tofacitinibe desenvolveu imunidade adequada contra infecção pneumocócica (vacina pneumocócica conjugada-13) e vacina contra o tétano. A vacinação com a pneumocócica conjugada (PCV-13) foi bem-sucedida em 68% dos pacientes com AR tratados com o baricitinibe, enquanto apenas 43% alcançaram aumento  $\geq 4 \times$  nas concentrações da IgG antitetânica. Contudo, a maioria dos pacientes também fazia uso de metotrexato (89%) e/ou corticosteroides (30%). Resultados semelhantes foram encontrados para upadacitinibe, com resposta humoral satisfatória (aumento  $\geq 2 \times$  nos níveis de anticorpos) para a vacina PCV-13 em 12 semanas em 65% e 55%, respectivamente, entre os pacientes em uso de 15 mg/dia e 30 mg/dia.<sup>51</sup>

Assim, a opinião dos autores desta revisão é de que todo o calendário vacinal seja atualizado ao menos três a quatro semanas antes do início do uso dos iJAK sistêmicos, conforme orientações da autoridade de saúde local, inclusive aquelas do Ministério da Saúde do Brasil. E, durante o tratamento com iJAK, seja cumprido o calendário vacinal (exceto para vírus vivos), sem interrupção do tratamento.

Tal como ocorre com outros imunossupressores e com imunobiológicos anti-TNF $\alpha$ , há preocupação de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* com o uso de iJAK,<sup>17</sup> e todos os pacientes que vão iniciar seu uso devem ser examinados e investigados quanto à tuberculose latente ou ativa.<sup>44</sup> O risco de infecção por tuberculose é dependente do risco epidemiológico de cada região. A incidência de tuberculose com tofacitinibe foi maior em regiões endêmicas (0,75/100 pacientes-ano) em relação às regiões de menor risco (0,02/100 pacientes-ano).<sup>44,52</sup>

Como o Brasil apresenta taxas endêmicas de tuberculose, que pode permanecer latente por décadas, a vigilância deve ocorrer previamente e durante o uso de imunossupressores como iJAK por meio do teste PPD (prova da tuberculina/*Mantoux*) ou dos ensaios de liberação da IFN (IGRA: ELISPOT, *Quantiferon gold*, *Quantiferon gold plus*), que apresentam performance discretamente superior.<sup>53,54</sup> Testes de rastreamento de tuberculose positivos devem ser referenciados ao infectologista a fim de considerar o tratamento da tuberculose latente com isoniazida, por nove meses, já que 5%-10% apresentam ativação, especialmente em pacientes sob imunossupressão.

No âmbito do uso de iJAK, essas medicações conferem maior risco de infecções gerais, risco de infecções oportunistas como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, HZ, tuberculose, citomegalovirose e infecções por Epstein-Barr vírus. Recomenda-se: 1) rastreamento de infecção pelo vírus da hepatite B previamente ao tratamento; 2) profilaxia para *P. jirovecii* em pacientes com fatores de risco adicionais, como uso de corticosteroides; 3) rastreamento de tuberculose latente; 4) monitorização da carga viral em pacientes HBsAg negativos porém anti-HBcAg positivos em virtude do risco de reativação de infecção oculta pelo vírus da hepatite C; 5) ao longo do uso crônico de iJAK, os médicos devem estar atentos para o aumento de outras infecções



oportunistas, como infecções fúngicas invasivas, especialmente em pacientes que já apresentam risco adicional por fatores como uso prévio ou concomitante de corticosteroides, baixa contagem de linfócitos no hemograma ou terapia dependente de altas doses de iJAK.<sup>55</sup>

Infecções fúngicas invasivas foram detectadas em EELP e nos ensaios com tofacitinibe em 15 casos entre 9.291 pacientes; infecção por *Candida* spp. foi a mais comum, seguida por criptococose, histoplasmose e *P. jirovecii*.<sup>44</sup>

## Eventos tromboembólicos

Baricitinibe, tofacitinibe, ruxolitinibe e upadacitinibe incluem advertências para potencial eventos de trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose arterial.<sup>56</sup> Embora esses riscos pareçam ser baixos e dependentes da dose, estudos adicionais são necessários para determinar o mecanismo exato por trás de seus efeitos trombóticos.

A descoberta pelo estudo ORALSURV de risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) com dose de 10 mg/dia do tofacitinibe em relação aos anti-TNF $\alpha$  corrobora esse fato, observado pela primeira vez em ensaios clínicos com pacientes com AR na dose de 4 mg/dia de baricitinibe, o que fortalece o conceito de que o TEV pode ser um verdadeiro evento adverso relacionado ao uso de iJAK em pacientes com AR.<sup>44</sup>

Embora ainda falte plausibilidade biológica, é razoável especular que maior modulação de JAK2, observada com doses mais altas de tofacitinibe e baricitinibe, mediará os efeitos trombóticos.<sup>44</sup> Contudo, de modo tranquilizador, os iJAK usados na AR, em suas doses atualmente aprovadas, ainda não parecem apresentar risco excessivo de eventos tromboembólicos.<sup>44</sup>

O estudo ORALSURV relatou que 5 mg/dia de tofacitinibe e o uso de anti-TNF $\alpha$  estão associados a risco semelhante de TEV, e isso é consistente com dados do mundo real.<sup>44</sup> Além disso, as taxas de incidência de TEV observadas nos estudos principais de tofacitinibe e upadacitinibe foram semelhantes (e foram menores nos estudos de filgotinibe), e as taxas nos grupos de comparadores ativos desses programas (metotrexato ou adalimumabe) não foram superiores. Mesmo para o baricitinibe, para o qual o desequilíbrio inicial no risco de TEV entre as doses de 2 mg/dia e 4 mg/dia nas primeiras 12 semanas dos ensaios de fase III levantou suspeitas, taxas de incidência de longo prazo semelhantes foram relatadas para ambas as doses, de 0,5/100 pacientes-ano, em linha com estudos de base populacional de AR.<sup>44,57</sup>

Por fim, baricitinibe 4 mg/dia administrado por duas semanas não aumentou o risco de TEV no tratamento da COVID-19, uma condição *per se* com risco aumentado de TEV no início do estudo.<sup>58</sup> Como as descobertas do ORALSURV sugerem haver risco dose-dependente com tofacitinibe em relação aos anti-TNF $\alpha$ , até que pesquisas mais fundamentadas sejam realizadas com cada um desses compostos, é prudente evitar os iJAK em pacientes com risco elevado de TEV, particularmente aqueles com história de TEV que não estejam atualmente anticoagulados.<sup>44</sup>

Em 2021, a Food and Drug Administration (FDA) emitiu uma comunicação de segurança e exigiu revisões de precaução na embalagem para os iJAK tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe, que incluía informações sobre

o risco de eventos cardíacos graves, câncer, trombose e óbito.<sup>55</sup>

## Neoplasias malignas

A taxa geral de ocorrência de neoplasias malignas com o uso dos iJAK em ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes com AR e estudos de extensão de longo prazo foi semelhante à observada com bDMARD.<sup>33</sup>

No estudo ORALSURV, a taxa de incidência de malignidade (por 100 pacientes-ano) foi de 1,13 para pacientes tratados com tofacitinibe 5 mg, 2  $\times$  /dia e 1,13 com tofacitinibe 10 mg, 2  $\times$  /dia, em comparação com 0,77 para os anti-TNF $\alpha$ .<sup>33,44</sup>

O maior risco de malignidades foi impulsionado por taxas diferenciais de vários tipos de câncer (particularmente câncer de pulmão e linfoma), observados principalmente nos grupos norte-americanos do estudo (em comparação com o restante do mundo), entre indivíduos mais idosos e com histórico de tabagismo.<sup>33</sup> Também foi notado risco aumentado de câncer de pele não melanoma, observado anteriormente com o uso da dose de 10 mg/dia de tofacitinibe na colite ulcerativa.<sup>59</sup> Entretanto, taxas mais altas de melanoma foram observadas em pacientes usando anti-TNF $\alpha$  0,09 vs. 0,02 para qualquer dose do tofacitinibe.<sup>59</sup>

O mecanismo pelo qual os iJAK podem estar associados a alguns tipos de câncer é desconhecido, mas especula-se que alguns iJAK, dependendo de sua seletividade e efeito nas células *natural killer* (NK), poderiam diminuir a imunovigilância do hospedeiro, tornando um câncer existente ou *de novo* com maior possibilidade de evolução, como ocorre com os outros imunossupressores.<sup>60</sup>

Em resumo, quando os iJAK orais são avaliados de modo geral, as taxas de TEV relatadas variaram de nenhum evento a 0,1%-0,5% em ensaios clínicos específicos de dermatologia de fase III em comparação com nenhum evento no placebo. As taxas de eventos cardiovasculares variaram de nenhum evento a 0,4%-1,2% em comparação com nenhum evento a 0,5%-1,2% no placebo. As taxas de infecções graves foram de 0,4%-4,8% em comparação com nenhum evento a 0,5%-1,3% no placebo. As taxas de câncer de pele não melanoma variaram de nenhum evento a 0,6%-0,9% em comparação com nenhum evento no placebo. As taxas de câncer de pele não melanoma variaram de nenhum evento a 0,2%-0,7% em comparação com nenhum evento a 0,6% no placebo. A maioria dos pacientes que desenvolveram esses eventos adversos tinha fatores de risco para o evento específico. Os EA mais habituais foram infecções das vias aéreas superiores, náuseas, cefaleia, acne e dislipidemia.<sup>61</sup>

## Contraindicações aos iJAK

A principal contraindicação aos iJAK é a incerteza no diagnóstico da doença inflamatória que se deseja tratar.<sup>62</sup> Várias dermatoses inflamatórias podem simular linfoma cutâneo de células T, como DA e psoríase; alopecias podem se relacionar a sífilis; hidradenite supurativa, a processos infecciosos como tuberculose, actinomicose, paracoccidiodomicose e doença de Crohn metastática. O uso inadvertido dos iJAK nessas condições pode desencadear desfechos graves.

Outras contraindicações dos iJAK incluem: (i) hipersensibilidade aos componentes das medicações (p. ex., Tween 80); (ii) tuberculose; (iii) função renal alterada (baricitinibe); (iv) alteração grave da função hepática (upadacitinibe e abrocitinibe); (v) neutropenia  $< 500$  células/mm<sup>3</sup> (baricitinibe) ou  $< 1.000$  células/mm<sup>3</sup> (upadacitinibe e abrocitinibe); (vi) anemia (hemoglobina  $\leq 9$  g/dL); (vii) processos infecciosos ativos; (viii) gestantes, mulheres com desejo de engravidar ou com vida sexual ativa sem uso de método contraceptivo; (ix) plaquetopenia  $< 50.000$  mm<sup>3</sup> (abrocitinibe).<sup>62</sup>

A prescrição também deverá ser reconsiderada caso o paciente se mostre impossibilitado de realizar exames de rastreamento infeccioso antes do início do tratamento ou acompanhamento regular durante o tratamento.

### Avaliação dos pacientes antes e durante o uso dos iJAK

Anamnese e exame clínico geral, além do dermatológico, devem ser realizados em virtude das potenciais complicações com doenças infecciosas virais, bacterianas e fúngicas, além de neoplasias.

Avaliar histórico de perda ponderal de causa não esclarecida, contatos profissionais ou familiares com doenças infectocontagiosas (tuberculose, doença de Chagas, hanseníase), não realização de exames periódicos de prevenção de câncer indicados para a faixa etária do paciente e antecedentes familiares de câncer ou de erros inatos da imunidade (imunodeficiências).<sup>62</sup>

A palpação das cadeias linfonodais, fígado, baço, ausculta pulmonar e cardíaca, sinal de Giordano são essenciais a cada consulta. Outros dados a serem verificados antes do tratamento estão incluídos na [tabela 5](#).

Antes do tratamento e periodicamente, a cada dois meses, os pacientes em uso de iJAK sistêmicos devem realizar exames de sangue (hemograma, lipidograma, função hepática e renal), radiografia do tórax antes do tratamento, repetindo-se quando indicado.

### Manejo de eventos durante o tratamento com os iJAK

Os iJAK podem promover aumento dos lípidos séricos, com aumento do colesterol total, LDL, HDL e triglicérides.<sup>62</sup> Os níveis do colesterol e triglicérides devem ser monitorados durante o tratamento, de modo que, quando necessário, antilipemiantes orais sejam utilizados, de acordo com os protocolos clínicos.<sup>63</sup>

É comum a elevação da creatinofosfoquinase (CPK) durante o tratamento, geralmente não relacionado à miopatia, o que demanda atenção quanto aos resultados no seguimento laboratorial.<sup>62</sup> Postula-se que o aumento nos níveis da CPK durante o uso do upadacitinibe ocorra porque o iJAK1 inibe a ação fisiológica da oncostatina M (OSM), que bloqueia a diferenciação dos mioblastos a miócitos, onde se produz mais CPK. Uma vez que se perca essa via inibidora, mais mioblastos se diferenciam em miócitos e aumenta a síntese da CPK, sem rhabdomiólise, apenas pela diferenciação celular. Acredita-se que inclusive a OSM em níveis elevados determine a sarcopenia nos pacientes com AR. A suspeita

de rhabdomiólise decorrente do iJAK deve seguir mialgia, câimbras e escurecimento da urina, configurando urgência clínica.<sup>62</sup>

Pacientes recebendo iJAK devem ser monitorados quanto à elevação das transaminases e orientados a procurar atendimento médico caso apresentem sintomas sistêmicos: náusea/vômitos/anorexia, como sintomas digestivos, e erupção cutânea/prurido/icterícia.<sup>62</sup>

O risco de citopenias é maior entre pacientes  $> 65$  anos. O iJAK deve ser interrompido em casos de neutropenia ( $< 1.000$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>), linfopenia ( $< 500$  linfócitos/mm<sup>3</sup>), anemia (hemoglobina  $< 8$  g/dL) ou plaquetopenia ( $< 50.000$  mm<sup>3</sup>).<sup>62</sup> Neutropenia e linfopenia aumentam os riscos de infecção, e o paciente deve ser orientado a procurar atendimento médico em caso de febre, calafrios ou dor de garganta ou tosse. Caso ocorram sintomas de fadiga, mal-estar, palpitações, tonturas ou dispneia, dor abdominal de início abrupto, náuseas, vômitos ou anorexia, o paciente também deve buscar atendimento médico, pelo risco de perfuração intestinal. Em pacientes com doença diverticular do cólon, a perfuração gastrintestinal pode suceder uma diverticulite; esses pacientes devem ser instruídos e cautelosamente acompanhados.<sup>62</sup>

Sintomas como tosse seca, dispneia ao exercício e febre devem alertar o paciente a procurar atendimento médico, sob risco de pneumopatia intersticial. Nesse caso, exames de sangue devem ser solicitados: PCR, DHL, Krebs von den Lungen-6 (KL-6) e SP-D (*surfactante protein D*) – os níveis séricos dessas duas últimas são muito sensíveis no diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade medicamentosa.<sup>64</sup> Além disso, radiografia ou tomografia computadorizada do tórax e gasometria devem ser solicitados, devendo ser descontinuado o iJAK até o diagnóstico.

Pneumonia por *P. jirovecci* pode ocorrer, e a dosagem dos níveis de  $\beta$ -D-glucana podem auxiliar o diagnóstico. Além disso, deve-se afastar influenza, COVID-19, infecções por *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Legionella* em pacientes com imagens radiológicas de padrão parenquimatoso intersticial, o que pode configurar pneumonia atípica não pneumocística. Excluídas causas infecciosas, pneumonia de doença pulmonar reumática induzida por medicamento deve ser considerada. Imagens radiológicas exsudativas no pulmão podem indicar pneumonia bacteriana ou tuberculose.<sup>62</sup>

### iJAK nas dermatoses inflamatórias e autoimunes

A maior parte das dermatoses inflamatórias ou autoimunes não decorre do efeito de uma única citocina, porém, segue perfis inflamatórios que podem ser inibidos pela modulação da via JAK-STAT. A base imunológica e os resultados clínicos dos principais iJAK, na dermatologia, são apresentadas adiante. A [tabela 6](#) apresenta os iJAK com indicações dermatológicas descritas na literatura, e a [figura 2](#) resume as principais substâncias com ensaios clínicos para uso na dermatologia.

#### Dermatite atópica

A DA apresenta alta prevalência, especialmente em crianças e adultos jovens. Seu curso crônico e recidivante, associado

**Tabela 5** Considerações clínicas e laboratoriais sobre o uso dos inibidores da via JAK-STAT

Dados clínicos ou laboratoriais	Condição especial	Comentário
Faixa etária	> 65 anos < 15 anos < 12 anos	Risco elevado de eventos adversos  Baricitinibe não deve ser administrado Não utilizar iJAK indivíduos com menos de 12 anos
Peso corporal	< 30 kg	Upadacitinibe não deve ser usado em crianças com < 30 kg
Amamentação		Os iJAK não devem ser utilizados por lactantes
Gravidez	Contraindicação absoluta	Interromper o iJAK em pessoas sob risco de gravidez Em caso de gravidez, interromper o uso e solicitar seguimento rígido com ginecologista/obstetra
Hepatite B	HBsAg positivo  Anti-HBcAg ou anti-HBsAg positivos	Carga viral $\geq 20$ IU/mL (1,3 log IU/mL): não usar iJAK Carga viral < 20 IU/mL: monitorar a cada 1-3 meses além das transaminases  Verificar a carga viral, como na situação anterior
Hepatite C	Anti-HVC positivo	Caso apenas o anti-HBsAg seja positivo e todo o restante negativo (HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg e anti-HBcAg e carga viral negativa), pode-se usar iJAK Consultar hepatologista/infectologista Pacientes com anti-HVC positivo foram excluídos dos ensaios clínicos dessas medicações
Vacinação com vírus vivos		Deve ser administrada 30 dias antes do início do iJAK É contraindicada durante o tratamento
Tuberculose ativa		Deve ser interrompido/contraindicado o uso de iJAK
Tuberculose latente/suspeito assintomático	PPD, IGRA/quantiferona <i>gold</i> positiva	Quimioprofilaxia da tuberculose (isoniazida) pelo menos três semanas antes do início do iJAK Se estiver em uso de iJAK: quimioprofilaxia por 6 a 9 meses
Histórico de câncer prévio		Monitorar o surgimento de eventos adversos
Disfunção renal	<i>Clearance</i> de creatinina > 30 mL/min/1,73m <sup>2</sup>  <i>Clearance</i> de creatinina $\leq 30$ mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Não ultrapassar 2 mg/dia de baricitinibe  Não ultrapassar 50 mg/d de abrocitinibe Preferir upadacitinibe 15 mg/dia
Risco de tromboembolismo		Não ultrapassar 50 mg/d de abrocitinibe
Infecções potencialmente graves		Uso cauteloso de iJAK: preferência pelos inibidores da JAK1 Contraindicado o uso dos iJAK orais
Alterações hematológicas	Linfopenia < 500/mm <sup>3</sup> Neutropenia < 1.000/mm <sup>3</sup> Neutropenia < 500/mm <sup>3</sup> Trombocitopenia < 50.000/mm <sup>3</sup>	Contraindicado o uso dos iJAK orais Contraindicado o uso do upadacitinibe e do abrocitinibe Contraindicado o uso dos iJAK orais Contraindicado o uso do abrocitinibe
Alteração hepática grave	Classe C de Child	Contraindicado o uso do upadacitinibe e do abrocitinibe
Infecção recorrente por herpesvírus		Considerar o risco de reativação de herpes com iJAK
Infecção pelo HIV		Contraindicado o uso dos iJAK orais

iJAK, inibidor da via JAK-STAT; PPD, teste tubercúinico intradérmico; IGRA, teste tubercúinico de liberação de interferona.

a comorbidades alérgicas e psicológicas, infligem importante impacto na qualidade de vida.<sup>65</sup> Sua patogênese é complexa e depende da interação de vários elementos. Em cerca de 80% dos pacientes ocorrem falha da barreira cutânea, especialmente por perda de função do gene da filagrina. Perda transepidermica de água, alterações no microbioma cutâneo, em conjunto com permeabilidade a antígenos e hiper-reatividade neural favorecem a exacerbação da resposta inflamatória local, manifesta especialmente como eczema e prurido.<sup>66,67</sup>

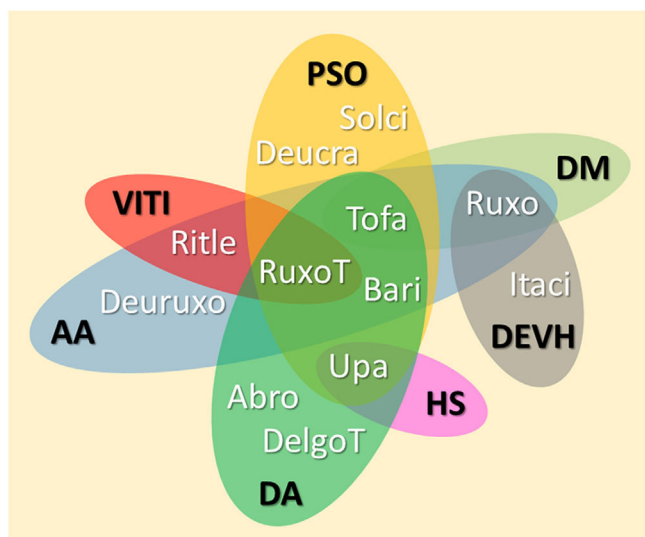
Apesar de ser considerada doença inflamatória com predominância do padrão Th2, diversas citocinas atuam conjuntamente para formar e manter um ambiente de hiper-reatividade cutânea e que variam também entre as fases da doença.<sup>3</sup> O envolvimento no microambiente cutâneo, especialmente de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-31, IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-22 e IL-33, é indício do potencial dos iJAK, (principalmente JAK1) em seu tratamento.<sup>67,68</sup>

Modelos experimentais demonstraram que o tratamento da DA com iJAK levou à rápida supressão do prurido, melhora

**Tabela 6** Indicações dermatológicas para os inibidores da via JAK-STAT, relatadas na literatura

iJAK	DA	PSO	VITI	AA	LP	LE	DM	VL	PG	GA	NL	SARC	MOR	HS	DEVH	ECZm
<b>Oral</b>																
Tofacitinibe	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X			
Baricitinibe	X	X				X		X	X							
Abrocitinibe	X															
Upadacitinibe	X													X		
Ruxolitinibe				X	X		X					X			X	
Delgocitinibe		X														
Ritlecitinibe			X	X												
Elsubritinibe						X										
Itacitinibe		X													X	
Peficitinibe		X														
Deucravacitinibe		X														
Filotinibe		X														
Solcitinibe		X														
Pacritinibe															X	
Deuruxolitinibe				X												
Gusacitinibe																X
<b>Tópico</b>																
Tofacitinibe	X		X	X	X				X							
Ruxolitinibe	X	X	X	X							X					
Brepocitinibe		X														
Delgocitinibe	X															X
Cerdulatinibe			X													

iJAK, inibidor da via JAK-STAT; AA, alopecia areata; DA, dermatite atópica; DM, dermatomiosite; PSO, psoríase; VITI, vitiligo; HS, hidradenite supurativa; LP, líquen plano e líquen plano pilar; LE, lúpus eritematoso; PG, pioderma gangrenoso; GA, granuloma anular; SARC, sarcoidose; NL, necrobiose lipoidica; VL, vasculopatia livedoide; MOR, morfeia; ECZm, eczema crônico das mãos; DEVH, doença enxerto *versus* hospedeiro.



**Figura 2** Diagrama representando os principais iJAK que apresentam resultados favoráveis em estudos clínicos para dermatoses inflamatórias e autoimunes. AA, alopecia areata; DA, dermatite atópica; DM, dermatomiosite; PSO, psoríase; VITI, vitiligo; HS, hidradenite supurativa; DEVH, doença enxerto *versus* hospedeiro; Abro, abrocitinibe; Upa, upadacitinibe; Bari, baricitinibe; DelgoT, delgocitinibe tópico; Tofa, tofacitinibe; RuxoT, ruxolitinibe tópico; Ruxo, ruxolitinibe; Ritle, ritlecitinibe; Deucra, deucravacitinibe; Solci, solcitinibe; Itaci, itacitinibe; Deuruxo, deuruxolitinibe

da barreira cutânea, das fibras nervosas cutâneas, redução do infiltrado linfocitário e das citocinas inflamatórias (p. ex., IL-4 e IL-13).<sup>69</sup>

No Brasil, baricitinibe, abrocitinibe e upadacitinibe são aprovados para uso oral na DA moderada a grave; ruxolitinibe 1,5% creme está disponível no mercado dos EUA, e delgocitinibe 0,5% creme deve ser aprovado em 2023. Apesar de eficaz no tratamento da DA, não foram desenvolvidos ensaios clínicos com tofacitinibe oral – a maioria dos estudos é de relatos e séries de casos.<sup>67</sup> A **tabela 7** resume os resultados de ensaios clínicos pivotais dos principais iJAK na DA.

Nos estudos clínicos, todos os iJAK sistêmicos tiveram desempenho superior ao placebo, com rápido controle do prurido, melhora da qualidade de vida e do sono e redução da área de eczema. Doses mais altas e associação dos iJAK com corticosteroides tópicos promoveram melhor desempenho dos tratamentos, porém maior taxa de EA.

Na comparação dos estudos individuais, abrocitinibe e upadacitinibe orais apresentaram maior proporção de redução de escores clínicos que baricitinibe.<sup>40,76</sup> Apesar das diferenças entre os estudos nas faixas etárias e etnias dos pacientes, na duração e nas diferentes estratégias de resgate, espera-se que  $\geq 60\%$  daqueles em uso de upadacitinibe nas doses de 15 mg/dia e  $\geq 70\%$  na dose de 30 mg/dia atinjam a redução  $\geq 75\%$  do Índice de Área e Gravidade do Eczema (EASI75).<sup>40,43</sup> Já no abrocitinibe 100 mg/dia e 200 mg/dia, espera-se que esses valores sejam  $\geq 40\%$  e  $\geq 60\%$ . E, no baricitinibe 2 mg/dia e 4 mg/dia, que sejam  $\geq 18\%$  e  $\geq 21\%$ .<sup>40</sup>

**Tabela 7** Resultados dos principais estudos clínicos sobre os inibidores da via JAK-STAT utilizados no tratamento da dermatite atópica

iJAK oral	Estudo (duração)	Dose diária	EASI75	EASI90	IGA 0/1 (ou -2 pontos)	
Upadacitinibe <sup>43,69</sup> (> 12 anos)	<i>Measure Up 1</i> (16 semanas)	30 mg	80%	66%	62%	
		15 mg	70%	53%	48%	
		Placebo	16%	8%	8,4%	
	<i>Measure Up 2</i> (16 semanas)	30 mg	73%	62%	52%	
		15 mg	60%	48%	38,8%	
		Placebo	13%	8%	4,7%	
	<i>AD Up</i> (+ corticoide tópico 16 semanas)	30 mg	77%	63%	58,6%	
		15 mg	65%	43%	39,6%	
		Placebo	26%	13%	10,9%	
Abrocitinibe <sup>42</sup> (>12 anos)		<i>JADE MONO-1</i> (12 semanas)	200 mg	63%	39%	43,8%
			100 mg	40%	19%	23,7%
		<i>JADE MONO-2</i> (12 semanas)	200 mg	61%	38%	38,1%
100 mg	45%		24%	28,4%		
Placebo	10%		4%	9,1%		
Baricitinibe <sup>41,70</sup> (> 18 anos)	<i>BREEZE AD-1</i> (16 semanas)	4 mg	25%	16%	17%	
		2 mg	19%	11%	11%	
		1 mg	17%	9%	12%	
		Placebo	9%	5%	5%	
	<i>BREEZE AD-2</i> (16 semanas)	4 mg	21%	21%	14%	
		2 mg	18%	18%	11%	
		1 mg	13%	13%	9%	
		Placebo	3%	6%	5%	
	<i>BREEZE AD-7</i> (+ corticoide tópico 16 semanas)	4 mg	48%	24%	31%	
		2 mg	43%	17%	24%	
Placebo	23%	14%	15%			
iJAK tópico	Estudo (duração)	Concentração 2 × /dia	EASI 75	EASI 90	IGA 0/1 (ou -2 pontos)	
Ruxolitinibe <sup>71</sup>	<i>TRuE - AD 1</i> (8 semanas)	1,5% creme	62,1%		53,8%	
		0,75% creme	56,0%		50,0%	
		Veículo	24,6%		15,1%	
	<i>TRuE - AD 2</i> (8 semanas)	1,5% creme	61,8%		51,3%	
		0,75% creme	51,5%		39,0%	
		Veículo	14,4%		7,6%	
Tofacitinibe <sup>72</sup>	NCT02001181 (4 semanas)	2% pomada			68,0%	
		Veículo			13,0%	
Delgocitinibe <sup>73,74</sup>	<i>OBA 4-1</i> (4 semanas)	0,5% creme	26,4%		Corpo - 10,4%	
		Veículo	5,8%		Face - 22,8%	
	<i>JapicCTI-184064</i> (4 semanas)	0,5% creme	37,7%		Corpo - 3,8%	
		Veículo	4,4%		Face - 4,0%	

EASI75 e EASI90, redução de  $\geq 75\%$  /  $\geq 90\%$  no índice de área e gravidade do eczema; IGA 0/1, Avaliação Global do Investigador resulta em mínimo eritema e pápulas perceptíveis.

A extensão por 52 semanas do estudo *AD UP* incluiu 901 pacientes entre 12 e 75 anos, com DA moderada ou grave, randomizados em três grupos: upadacitinibe 15 mg/dia, 30 mg/dia e placebo (primeiras 16 semanas), todos associados a corticosteroide tópico de baixa potência ou inibidor de calcineurina, 2 × /dia. Na semana 52, a proporção de pacientes que atingiu EASI75 foi de 50,8% para o grupo upadacitinibe 15 mg/dia e 69,0% para o grupo de 30 mg/dia; 7,4% dos pacientes do grupo upadacitinibe 15 mg/dia e 2,5% do grupo de 30 mg/dia abandonaram o estudo por falta de eficácia.<sup>70</sup>

No estudo BREEZE-AD3, que faz o seguimento por 52 semanas de 292 pacientes do estudo BREEZE-AD7 (16 semanas) em uso de baricitinibe 2 ou 4 mg/dia e corticosteroides tópicos, observou-se uma leve perda de eficácia: EASI75 51% na semana 16 para 43% na semana 68. Até 17,8% dos pacientes tratados com baricitinibe 2 mg/dia e 28,4% dos tratados com baricitinibe 4 mg/dia abandonaram o seguimento por falta de eficácia.<sup>77</sup>

Em estudo de vida real que incluiu 44 pacientes adultos com DA tratados com baricitinibe, confirmou-se a eficácia e perfil de segurança do medicamento; entretanto,

o seguimento longitudinal revelou que o percentual de pacientes que atingiu EASI75 foi de 53% na semana 4, e 33% na semana 16; 7% dos pacientes abandonaram o estudo por eficácia insuficiente.<sup>78</sup> Esses dados apontam para a possibilidade de uma leve perda de eficácia dos tratamentos a partir da quarta semana.

Ainda não há estudos randomizados comparando os iJAK orais a outros imunossuppressores (p. ex., ciclosporina, azatioprina e metotrexato) na DA. Também não são disponíveis dados relativos à associação de iJAK tópico e sistêmico ou esquemas posológicos variáveis, como a utilização de doses altas nas primeiras semanas, com posterior redução das doses ou troca de estratégia para minimizar custo e EA.

O estudo *Heads up* comparou 692 adultos com DA, randomizados para usar upadacitinibe oral 30 mg/dia vs. dupilumabe 300 mg a cada 14 dias, por 24 semanas. Na semana 16, o EASI75 foi atingido por 71% dos pacientes usando upadacitinibe e por 61% daqueles em uso de dupilumabe. Os demais desfechos clínicos seguiram essa superioridade do upadacitinibe, com destaque à maior e mais precoce redução do prurido. Na semana 24, o EASI75 do grupo upadacitinibe reduziu para 64%, enquanto o dupilumabe resultou em 59%. Ambos os grupos demandaram tratamentos de resgate antes da semana 16: upadacitinibe 20,3% e dupilumabe 17,5%.<sup>79</sup>

Nessas doses, ao fim de 24 semanas, o estudo evidenciou maior frequência de acne (18,4% vs. 3,2%), HSV (0,9% vs. 0,0%) e HZ (3,4% vs. 1,2%) no grupo upadacitinibe, enquanto conjuntivite foi mais frequente no grupo dupilumabe (10,2% vs. 1,4%). Um participante do grupo upadacitinibe faleceu em decorrência de broncopneumonia associada à infecção pelo vírus influenza. No grupo upadacitinibe, houve maior frequência de alterações laboratoriais. Elevação das transaminases ocorreu em 3,4% vs. 1,1%, e dois participantes do grupo upadacitinibe descontinuaram o estudo por esse motivo. Anemia (2,0% vs. 0,3%), neutropenia (1,7% vs. 0,6%) e elevação da CPK (7,5% vs. 3,2%) também prevaleceram no upadacitinibe.<sup>79</sup> O perfil de segurança de longo prazo do dupilumabe permite recomendar sua administração sem a necessidade de seguimento laboratorial ou risco de interação medicamentosa.<sup>67,76</sup>

O estudo JADE DARE comparou abrocitinibe 200 mg/dia vs. dupilumabe 300 mg a cada 14 dias, em 726 pacientes com DA moderada a grave, por 26 semanas. Ao final do estudo, 73% dos pacientes do grupo abrocitinibe vs. 72% do grupo dupilumabe atingiram o EASI75. Conjuntivite foi mais prevalente no grupo dupilumabe (11% vs. 3%). No grupo abrocitinibe, foram mais frequentes: acne (13% vs. 3%), náuseas (19% vs. 2%), HSV (6% vs. 5%), HZ (3% vs. 0%) e cefaleia (13% vs. 7%).<sup>80</sup>

Os iJAK tópicos (ruxolitinibe e delgocitinibe) ratificaram o rápido início de efeito (< 24 horas para redução do prurido), com alta taxa de eficácia, segurança e tolerabilidade. Até o momento, iJAK tópicos são indicados em quadros com menos de 20% da área corporal afetada e uso não prolongado.<sup>18,75,81</sup> A eficácia dos iJAK tópicos aumenta com a concentração do ativo e o número de aplicações diárias. A boa tolerabilidade e o perfil de segurança podem revelar-se oportunos no resgate de pacientes jovens com DA moderada a grave, que geralmente dependem de corticosteroides tópicos para tal. O uso estendido de ruxolitinibe 1,5% creme por até 44 semanas, com 1.249 adultos orientados a usar nas

lesões, se necessário, resultou em bom perfil de tolerabilidade e segurança, sem evidências de efeito sistêmico. Entre 74% e 78% atingiram o fim do estudo com IGA 0/1.<sup>82</sup>

Quando comparados os desempenhos dos iJAK tópicos em estudos clínicos individuais, tofacitinibe 2%, delgocitinibe 3% e ruxolitinibe 1,5% apresentaram maior redução de escores de DA que os esperados para os inibidores da PDE4 (p. ex., crisaborol).<sup>78,83</sup>

Em uma comparação duplo-cega envolvendo 51 pacientes com DA usando triancinolona creme 0,15%, 2 × /dia, sob diferentes concentrações e regimes de ruxolitinibe creme por oito semanas, tanto a triancinolona quanto as diferentes posologias de ruxolitinibe evidenciaram superioridade em relação ao veículo e incremento do efeito em função do tempo. EASI75 ocorreu em 56% dos pacientes do grupo que utilizou ruxolitinibe 1,5%, 2 × /dia vs. 47% dos que usaram triancinolona.<sup>84</sup>

De modo geral, os iJAK ainda não são liberados para crianças menores de 12 anos, exatamente a população mais afligida pela DA, porém os estudos de segurança têm avançado para ampliar a faixa etária de uso.

Por fim, os iJAK orais ou tópicos revelaram-se opções terapêuticas valiosas para a DA, com bom perfil de segurança, porém sua indicação em DA precisa ser bem definida frente aos demais imunossuppressores, imunobiológicos e fototerapia.

## Psoríase

A patogênese da psoríase envolve tanto o sistema imune inato quanto o adaptativo, a partir de uma complexa interação entre queratinócitos, células dendríticas, linfócitos T, citocinas e outros mediadores inflamatórios. A inflamação crônica característica da doença é, principalmente, promovida pela IL-23, a qual induz a diferenciação de células T *naive* em linfócitos Th17 e sua expansão clonal.<sup>85,86</sup>

A transdução do sinal da IL-23 é mediada pela TYK2. As células Th17 ativadas liberam citocinas proinflamatórias como TNF $\alpha$ , IL-22, IL-26 e IL-29, as quais induzem a proliferação dos queratinócitos. Na psoríase, há ainda níveis séricos aumentados de citocinas Th1 (IFN- $\gamma$  e IL-2), bem como níveis diminuídos de IL-10. A IL-22, produzida pelas células Th22, é citocina mediada pela via JAK-STAT e induz a proliferação queratinocítica. A liberação da IL-22, em associação à IL-15, é sinalizada pela JAK1 e JAK3. Desse modo, a inibição da JAK/TYK é alvo potencial para seu tratamento. Contudo, face à patogênese da doença, os iJAK de segunda geração, seletivos para JAK2/TYK2, seriam potencialmente mais efetivos do que os que bloqueiam múltiplas isoformas de JAK/TYK.<sup>1,87</sup> A propósito, indivíduos com polimorfismo genético e consequente perda da função da TYK2 apresentam menor risco de desenvolver psoríase e outras doenças imunomediadas.<sup>88</sup>

De maneira geral, tofacitinibe (2, 5, 10 e 15 mg, 2 × /dia), solcitinibe (200 e 400 mg, 2 × /dia), baricitinibe (8 e 10 mg, 2 × /dia) e deucravacitinibe (3 e 6 mg, 2 × /dia) apresentaram resposta PASI75 superior ao placebo, tanto na semana 8 quanto na 12, nos ensaios clínicos randomizados de psoríase em placas moderada a grave.<sup>89,90</sup>

Uma metanálise concluiu que tofacitinibe (15 e 10 mg, 2 × /dia) e deucravacitinibe (6 mg, 2 × /dia e 12 mg/dia) apresentaram as melhores respostas de PGA e PASI75 (nas semanas 8 e 12), dentre os iJAK utilizados no tratamento da psoríase em placas. Apesar de a mesma metanálise mostrar perfil satisfatório de segurança dos iJAK no tratamento da psoríase em placa, tofacitinibe não obteve aprovação pela FDA em virtude dos efeitos colaterais apresentados; o medicamento é aprovado apenas na dose de 5 mg, 2 × /dia, para a terapia da AR. Os iJAK em estudo para o tratamento da psoríase em placas são deucravacitinibe, brepocitinibe e rapsacitinibe, todos inibidores da TKY2.<sup>89</sup>

No Brasil, tofacitinibe 5 mg, 2 × /dia, é aprovado para o tratamento da artrite psoriásica em adultos. Contudo, pode ser eficaz no tratamento da psoríase ungueal; 33% dos pacientes atingiram NAPS150 na semana 16 com tofacitinibe 5 mg, 2 × /dia, 44% com 10 mg, 2 × /dia, e 12% com placebo.<sup>91</sup>

Atualmente, o único iJAK tópico em estudo para o tratamento da psoríase é o brepocitinibe, inibidor ortostérico da JAK1 e JAK2. Em ensaio fase I envolvendo indivíduos saudáveis e doentes com psoríase em placas moderada a grave, o brepocitinibe confirmou segurança e boa tolerabilidade.<sup>92</sup>

Em comparação ao apremilaste, único outro medicamento oral aprovado para a terapia da psoríase, os inibidores da JAK2/TYK2 apresentam maior seletividade imunológica, restringindo a possibilidade de efeitos colaterais. O deucravacitinibe foi aprovado pela FDA e pela agência japonesa para o tratamento da psoríase em placa moderada a grave em adultos.<sup>93</sup> Estudo randomizado com 332 pacientes usando 6 mg/dia revelou resposta PASI75 superior, na semana 16, ao apremilaste oral 30 mg, 2 × /dia e placebo (58%, 35% e 13%). A taxa de efeitos colaterais foi similar nos três grupos. Entretanto, não se recomenda associar deucravacitinibe com outros imunossupressores.<sup>94</sup>

## Alopecia areata

A alopecia areata (AA) tem patogênese autoimune envolvendo o colapso do privilégio imunológico no folículo piloso. Nas áreas de AA, observa-se infiltrado inflamatório composto por linfócitos CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e NK ao redor do bulbo dos folículos em fase anágena, levando à interrupção da melanogênese e da produção da haste.<sup>95</sup> A presença dos linfócitos TCD8<sup>+</sup>NKG2D<sup>+</sup> é determinante para o desenvolvimento das lesões de alopecia.<sup>96</sup>

IFN- $\gamma$  e IL-15 induzem, principalmente, resposta citotóxica do tipo I. Linfócitos T CD8<sup>+</sup> produzem IFN- $\gamma$ , que contribuem para a quebra do privilégio imunológico, induzindo a produção de IL-15 pelas células epiteliais, que por sua vez leva à ativação das células efectoras CD8<sup>+</sup>NKG2D<sup>+</sup> com mais produção de IFN- $\gamma$  fechando o ciclo que perpetua a doença. Tanto a ação da IFN- $\gamma$  na célula epitelial quanto da IL-15 nas células CD8<sup>+</sup>NKG2D<sup>+</sup> são mediadas pela via JAK-STAT.<sup>96</sup>

A partir do relato de repilação de AA com tofacitinibe empregado no tratamento de psoríase,<sup>97</sup> múltiplas séries de casos e estudos abertos não comparativos foram publicados mostrando resultados favoráveis com uso dos iJAK sistêmicos para tratamento da AA grave. O medicamento utilizado com

mais frequência foi o tofacitinibe, seguido por ruxolitinibe e baricitinibe.<sup>98,99</sup>

Em estudo comparativo aberto, 75 pacientes com AA comprometendo mais de 30% do couro cabeludo foram randomizados em dois grupos: tofacitinibe 10 mg/dia e ruxolitinibe 40 mg/dia. Após seis meses de tratamento, ambos apresentaram melhora, sem diferença entre eles. O escore SALT50 foi atingido por 84% dos pacientes no grupo ruxolitinibe e 78% do grupo tofacitinibe, em seis meses.<sup>100</sup>

Em dois ensaios duplo-cegos (BRAVE-AA1, BRAVE-AA2), pacientes com AA grave foram randomizados em três grupos: baricitinibe 2 mg/dia, 4 mg/dia ou placebo. Um total de 1.200 pacientes foi incluído para a análise de fase III desses estudos, na semana 36. O escore SALT20 foi atingido por 20% e 34% nos braços de 2 e 4 mg/dia de baricitinibe, em comparação com 4% no placebo.<sup>101</sup> A porcentagem de pacientes que descontinuou o tratamento por EA foi semelhante entre os grupos. Em 2022, o baricitinibe recebeu aprovação da FDA para o tratamento da AA.

No estudo ALLEGRO, 718 pacientes foram randomizados em seis grupos: ritlecitinibe 200 mg/dia por quatro semanas e após 50 mg/dia por 20 semanas; ritlecitinibe 200 mg/dia por quatro semanas e após 30 mg/dia por 20 semanas; ritlecitinibe 50 mg/dia por 24 semanas; ritlecitinibe 10 mg/dia por 24 semanas, ou placebo. A resposta ao ritlecitinibe foi dose-dependente e 31% dos que usaram 50 mg/dia após dose de ataque atingiram SALT20 na semana 24.<sup>102</sup>

Em um ensaio fase II, 149 pacientes foram divididos em quatro grupos: deuruxolitinibe 12, 8, 4 mg/dia e placebo. Houve resposta dose-dependente: 42%, 26%, 14% e 7% (placebo) dos pacientes atingiram SALT20 na semana 24.<sup>103</sup>

Um ensaio duplo-cego recrutou 16 participantes com AA universal que foram orientados a aplicar tofacitinibe 2% pomada, ruxolitinibe 1% pomada, clobetasol 0,05% pomada e placebo, em diferentes locais do couro cabeludo. Seis pacientes (38%) em uso de tofacitinibe, cinco (31%) do ruxolitinibe e 10 (63%) do clobetasol tiveram repilação parcial nas áreas de tratamento, enquanto nenhum teve crescimento com placebo.<sup>104</sup>

Em estudo aberto, o ruxolitinibe 1,5% creme não se mostrou eficaz comparado ao placebo.<sup>105</sup> Delgocitinibe 3% em pomada também não apresentou melhora no SALT após 12 semanas de tratamento.<sup>106</sup> A baixa eficácia dos iJAK tópicos pode ser explicada pela dificuldade de penetração em camadas profundas da pele, não permitindo alcançar a inflamação peribulbar. Veículos que facilitem a penetração cutânea podem trazer perspectivas para os iJAK na AA.

O tratamento da AA grave é desafiador. Muitos pacientes não respondem à terapia convencional com imunossupressores sistêmicos ou são limitados pelos EA. Os casos graves apresentam altas taxas de recidiva após a suspensão do tratamento. Em consenso organizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (2020), orienta-se o uso dos iJAK sistêmicos como opção para AA extensa nos casos refratários à terapia convencional.<sup>107</sup> Deve-se destacar que, nos estudos que permitiram a aprovação do baricitinibe pela FDA, menos de 40% dos pacientes atingiram SALT20. Além disso, pacientes com mais de oito anos de doença (pior prognóstico) não foram incluídos. Estudos comparando iJAK sistêmicos com outros imunossupressores são essenciais para estabelecer reais benefícios frente às terapias disponíveis.

Na maioria dos casos, a manutenção dos resultados alcançados na AA depende da continuidade do tratamento. Estudos com maior período de seguimento são necessários para determinar a eficácia e segurança dos iJAK a longo prazo.

## Vitiligo

O vitiligo afeta indivíduos suscetíveis geneticamente, e a autoimunidade é a principal causa da agressão aos melanócitos. As hipo/acromias, localizadas ou generalizadas, são as manifestações da destruição dos melanócitos dirigida pelos linfócitos T citotóxicos.<sup>108</sup>

As duas principais citocinas envolvidas na patogênese do vitiligo são a IFN- $\gamma$  e a IL-15.<sup>109</sup> A primeira é produzida pelos linfócitos T de memória (TRM) presentes na pele despigmentada e se liga ao receptor de IFN- $\gamma$  para estimular a expressão de quimiocinas como CXCL9, CXCL10 e CXCL11, que promovem a infiltração de células T autorreativas.<sup>110</sup> A IL-15 é produzida principalmente por queratinócitos, e está envolvida na sinalização para geração e manutenção das TRM na pele lesada.<sup>111</sup>

Duas iJAK são exploradas para o tratamento do vitiligo: ruxolitinibe 1,5% creme foi aprovado para uso nos EUA,<sup>112</sup> e ritlecitinibe 10-50 mg/dia oral encontra-se em estudo de fase IIb.<sup>113</sup> Há relatos anedóticos do uso do tofacitinibe 5-10 mg/dia oral e tópico 2% creme ou pomada no vitiligo,<sup>114,115</sup> entretanto, não foram publicados ensaios clínicos randomizados e controlados com essa substância.

O racional do uso de iJAK em vitiligo decorre de estudos farmacológicos pré-clínicos que demonstraram a inibição da ação citolítica dos linfócitos T CD8<sup>+</sup> e células NK quando inibidas enzimas da família das quinases (BTK, BMX, ITK, RLK e TEC) pelo ritlecitinibe, principalmente ITK, no caso dos linfócitos T citotóxicos, e RLK e TEC no caso das células NK. Ritlecitinibe é altamente seletivo para JAK3 e, potencialmente, inibe IL-2 e IL-15. Além disso, com base em estudos *in vitro* e ensaios celulares, ritlecitinibe pode diminuir a produção de IFN- $\gamma$  liberada por células T citotóxicas e NK, relacionadas a uma provável inibição de ITK.<sup>116,117</sup>

O ruxolitinibe é um inibidor de JAK1 e JAK2, cujo creme 1,5% diminuiu a concentração sérica de CXCL10, além de diminuir a ação pró-inflamatória de quimiocinas e IL-15 em cultivo celular de queratinócitos e melanócitos.<sup>118,119</sup>

O tofacitinibe é um inibidor de JAK1 e JAK3. Em um estudo com modelo murino de vitiligo-induzido, o nível sérico de CXCL10 foi menor no grupo tratado com tofacitinibe oral comparado com o grupo placebo.<sup>120</sup> Contudo, o ritlecitinibe tem maior efeito inibitório de JAK3, comparado ao tofacitinibe.<sup>117</sup>

Dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo com ruxolitinibe creme a 1,5% envolveram pacientes maiores de 12 anos com vitiligo não segmentar e área afetada de no máximo 10% da superfície corporal. Os pacientes foram randomizados para usar o medicamento ou o veículo (2:1), 2 x /dia na face ou no corpo por 24 semanas; depois desse período, todos utilizaram o ativo, totalizando 52 semanas. Os desfechos primários foram a melhora desde o início do tratamento de ao menos 75% do Vitiligo Area Score Index (VASI) facial, ou resposta F-VASI75 (F-VASI com escore de 0 a 3) na semana 24.<sup>112</sup>

No total, 674 pacientes foram incluídos, 330 em um estudo denominado *TRue-V1* e 344 no chamado *TRue-V2*. No primeiro estudo, a porcentagem de pacientes que atingiu resposta F-VASI75 na semana 24 foi de 29,8% no grupo ruxolitinibe e 7,4% no grupo placebo (risco relativo, 4,0; intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,9-8,4); no segundo estudo, 30,9% e 11,4%, respectivamente (risco relativo, 2,7; 95%IC 1,5-4,9). Os EA mais comuns em cada estudo foram acne (6,3% e 6,6%), nasofaringite (5,4% e 6,1%) e prurido no local de aplicação (5,4% e 5,3%), respectivamente.

Um importante desfecho secundário foi a diminuição de 50% do T-VASI (área total afetada), desde o início do tratamento (T-VASI50). Aproximadamente 20% dos pacientes alcançaram uma resposta T-VASI50 e 50% dos pacientes atingiram F-VASI50. Essa desproporção é usual em ensaios de vitiligo em virtude da maior concentração de folículos na face, de onde migram melanoblastos para a repigmentação.<sup>121,122</sup>

Até o momento, não existem estudos randomizados e controlados com ruxolitinibe oral no tratamento do vitiligo, tampouco ruxolitinibe tópico comparado ou associado aos tratamentos ativos de escolha (fototerapia, inibidores de calcineurina ou corticosteroides tópicos).

Outro estudo randomizado controlado com placebo utilizou ritlecitinibe oral dose-escalonado, por 24 semanas, com um período de extensão de 24 semanas e mais oito semanas de seguimento, em pacientes com vitiligo não segmentar entre 18 e 65 anos de idade, área corporal afetada entre 4% e 50%, e área facial afetada > 25%.<sup>113</sup> Os pacientes foram randomizados em cinco grupos com ritlecitinibe e um com placebo. Dois grupos receberam dose de ataque de 100 ou 200 mg/dia por quatro semanas seguidos de 50 mg/dia de manutenção, por 20 semanas. Três grupos receberam 50, 30 ou 10 mg/dia por 24 semanas, e um grupo recebeu placebo por 24 semanas. Os pacientes foram alocados no período de extensão com base na resposta na semana 16; não respondedores (< 50% T-VASI) foram alocados para um grupo aberto com brepocitinibe, outro aberto com ritlecitinibe + fototerapia com UVB de banda estreita (NBUVB) ou ritlecitinibe 200 mg de dose de ataque + 50 mg/dia. O desfecho primário foi a mudança desde o início no F-VASI central na semana 24; o desfecho secundário foi a proporção de pacientes com F-VASI75 central na semana 24.

Um total de 364 pacientes recebeu tratamento, e para fins de comparação com o estudo de ruxolitinibe tópico vamos usar os resultados do desfecho secundário. F-VASI75 na semana 24 foram alcançados em 12,1%, 8,5%, 7,7%, 2,7%, 2,3% e 0% nos grupos ritlecitinibe 200/50 mg, 100/50 mg, 50 mg, 30 mg, 10 mg e placebo, respectivamente. Quanto à segurança, 77% dos pacientes apresentaram algum EA, e os três mais comuns foram nasofaringite (15,9%), infecções de trato respiratório superior (11,5%) e cefaleia (8,8%).

Apesar dos resultados modestos na semana 24, percebeu-se a aceleração da repigmentação após a semana 28. A morosidade no processo de repigmentação é bem fundamentado, o que justifica a fototerapia como tratamento adjuvante na aceleração da repigmentação, pelo menos com as medicações antitirosina quinase aqui apresentadas, como no caso do tofacitinibe, ruxolitinibe e mesmo pela alocação de alguns dos não respondedores com ritlecitinibe para um braço de ritlecitinibe associado com NBUVB.<sup>123,124</sup>



Se comparados os estudos com ruxolitinibe tópico e ritilecitinibe oral em relação ao F-VASI75 na semana 24, a resposta do ruxolitinibe foi superior (30% vs. 12,1%).<sup>125</sup> É relevante ainda que esse desfecho tenha sido atingido com a maior dose de ritilecitinibe, o F-VASI tenha sido calculado apenas no centro da face e os pacientes do ruxolitinibe apresentavam fototipos mais baixos que os do estudo do ritilecitinibe, que são mais difíceis de repigmentar.<sup>113</sup>

Até o momento, não existem estudos randomizados e controlados com ruxolitinibe oral no tratamento do vitiligo, tampouco, ruxolitinibe tópico comparado ou associado aos tratamentos tópicos de escolha (inibidores de calcineurina, ou corticosteroides tópicos). Não obstante, em um estudo com camundongos como modelo, foi administrado oralmente tofacitinibe ou ruxolitinibe. Como resultado, foi observada superioridade do tofacitinibe em relação ao ruxolitinibe na diminuição nos escores de vitiligo dos pacientes afetados.<sup>116,126</sup>

Desse modo, os iJAK revelaram-se potenciais terapêuticas para o vitiligo, com bom perfil de segurança, porém, que devem ser explorados em associação com outras medidas (p. ex., fototerapia) para maximizar sua eficácia.

## Outras dermatoses

A hidradenite supurativa (HS) decorre da desregulação do sistema imune inato e adaptativo, envolvendo diversas citocinas mediadas pela via JAK-STAT (p. ex., IL-17, IL-23, IL-10) e, em menor quantidade, TNF- $\alpha$ . Tofacitinibe 5 mg, 2  $\times$  /dia, foi relatado em dois pacientes, com resultados favoráveis.<sup>127</sup>

Um estudo retrospectivo com 20 pacientes em uso de upadacitinibe demonstrou que 75% dos indivíduos atingiram HiSCR50 em quatro semanas, e 100% em 12 semanas. Todos receberam 15 mg/dia, e os que não atingiram HiSCR50 em quatro semanas tiveram a dose aumentada para 30 mg/dia.<sup>128</sup> Estudos de fase II com INCB054707, 15 mg, 30 mg, 60 mg e 90 mg/dia, demonstraram que 43%, 56%, 56% e 88% dos pacientes, respectivamente, atingiram HiSCR na semana 8.<sup>129</sup>

Pioderma gangrenoso (PG) é dermatose inflamatória neutrofílica com incidência estimada de 3-10 casos/milhão de pessoas-ano. Sua patogênese é mal compreendida, mas parece envolver a desregulação tanto da imunidade inata quanto da adaptativa.<sup>130</sup> A frequência de comorbidades imunomediadas associadas, superexpressão de citocinas inflamatórias, além da resposta a imunomoduladores (p. ex., corticoides, anti-TNF $\alpha$ , inibidores de calcineurina) reforçam um mecanismo subjacente imunomediado.<sup>131</sup>

Não existe abordagem padronizada na estratégia terapêutica imunossupressora do PG, havendo casos resistentes.<sup>131,132</sup> Já foram demonstradas desregulações da via JAK-STAT no PG, com JAK1, JAK2, JAK3 e STAT1 a STAT6 superexpressas nas lesões. Mutações da via JAK-STAT também foram implicadas na progressão do PG.<sup>130</sup> Apesar de não haver estudos clínicos controlados, diversos relatos demonstraram benefícios do tofacitinibe, ruxolitinibe e baricitinibe em casos de PG.<sup>132-135</sup> Dermatômiosite (DM) é doença multissistêmica em que ocorre ativação do sistema imune inato com secreção de interferonas do tipo I. As atuais opções de tratamento incluem uma combinação de fotoproteção,

glicocorticoides (GCs), imunossupressores e imunomoduladores.

Tofacitinibe foi relatado com sucesso em casos refratários de DM em doses de 5 mg, 2  $\times$  /dia, em 34 pacientes, 11 mg/dia (liberação prolongada) em 10 pacientes e 10 mg, 2  $\times$  /dia, em dois pacientes. Ruxolitinibe foi usado em sete pacientes com dose máxima de até 30 mg/dia. Após o início do tratamento, não ocorreu nenhuma recidiva em 3-15 meses, havendo melhora dos sinais cutâneos, sintomas e testes de força muscular.<sup>136</sup> No entanto, a maioria dos estudos incluídos nessa revisão foi de séries de casos, que são suscetíveis a viés de observação, e não houve comparação direta com outro método de tratamento.

A doença enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) desenvolve-se após transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, quando as células T do doador não apenas reconhecem as células tumorais remanescentes como estranhas, mas também o tecido do receptor, levando a uma condição potencialmente grave. Órgãos-alvo típicos incluem a pele, o fígado e os do trato digestório. Atualmente, todas as estratégias aprovadas para o tratamento da DEVH são terapias imunossupressoras, como a corticoterapia.

Como a DEVH é caracterizada principalmente pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias, esclerose sistêmica e dano de órgãos internos, a inibição da sinalização das tirosina quinases ativadas revelou-se estratégia promissora para reduzir a gravidade e a progressão da doença. Várias pequenas moléculas estão sendo estudadas (fases I a III), entre elas: ruxolitinibe, itacitinibe, baricitinibe, ibrutinibe (inibidor da tirosina quinase de Bruton) e pacritinibe.

O tratamento com ruxolitinibe para DEVH aguda refratária à corticoterapia diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias no soro dos pacientes e o número de células T ativadas, com taxa de resposta total de 82%. Efeitos similares foram obtidos em pacientes tratados com itacitinibe. Na DEVH crônica refratária, estudo de fase III com ruxolitinibe demonstrou quase o dobro de valores no alcance dos objetivos primários do tratamento em relação ao grupo controle.<sup>137</sup>

O reconhecimento dos iJAK como opção terapêutica para o tratamento de dermatoses pruriginosas crônicas começou a partir da DA. Porém, recentemente o gusacitinibe oral recebeu a designação de *fast track* pela FDA para o tratamento de eczema crônico das mãos. Além disso, iniciaram-se ensaios clínicos do delgocitinibe tópico para tratamento de eczema crônico das mãos em pacientes pediátricos e adultos. Ainda, como a patogênese do prurigo *nodularis* (PN) envolve inflamação mediada por Th2 e Th17/Th22, que podem ser atenuadas por meio dos iJAK, estudos de fase II estão examinando o papel de abrocitinibe no tratamento do PN e prurido crônico de origem desconhecida.<sup>61</sup>

## Conclusão e pesquisas futuras

Há intensa atividade científica ligada ao desenvolvimento de medicamentos que interfiram em diferentes níveis da via JAK-STAT, assim como a exploração de novas indicações e regimes posológicos.

O perfil de segurança da inibição das JAK, especialmente da JAK1 ou JAK3, associada à modulação da resposta imune, deve levar ao progressivo aumento do uso de iJAK

em comparação aos imunossupressores (como os corticosteroides orais, azatioprina, micofenolato, metotrexato e ciclosporina) no tratamento de dermatoses inflamatórias e autoimunes. Todavia, apenas os ensaios clínicos com comparadores ativos podem posicionar os iJAK quanto às melhores indicações, regimes posológicos e seus aspectos farmacoeconômicos.

Por fim, a maior disponibilidade de moléculas deve levar à redução do custo ao sistema de saúde e aumentar o acesso aos pacientes. Em contrapartida, seu uso de longo prazo deve esclarecer aspectos ligados à manutenção da eficácia terapêutica, o impacto do bloqueio imunológico de vias seletivas de citocinas, além da segurança quanto à emergência de infecções e neoplasias malignas.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Hélio Amante Miot: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Paulo Ricardo Criado: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Caio César Silva de Castro: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Mayra Ianhez: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Carolina Talhari: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Paulo Müller Ramos: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

## Conflito de interesses

Dr. Caio Castro: *Advisory Board* - Sanofi, Aché, Sun-Pharma, Galderma. *Speaker* - Abbvie, Jansen, Novartis, Sanofi, Leo-Pharma. *Pesquisa Clínica* - Abbvie, Pfizer, Jansen, Sanofi.

Dr. Paulo Criado *pesquisa Clínica* para Pfizer, Novartis, Sanofi e Lilly; *Advisory board* Pfizer, Galderma, Takeda, Hypera, Novartis, Sanofi. *Palestrante*: Pfizer, Abbvie, Sanofi, Hypera, Takeda, Novartis.

Dr. Hélio Miot: *Advisory Board* - Johnson & Johnson, L'Oréal, Theraskin e Pfizer; *pesquisa clínica* Abbvie e Merz.

Dra. Mayra Ianhez: *Speaker* e *Advisory Board* - Abbvie, Sanofi-Genzyme, Pfizer, Janssen, Galderma, Theraskin.

Dr. Paulo Müller Ramos: *Advisory Board* - Pfizer;

Dra. Carolina Talhari: Nenhum conflito de interesses.

## Referências

1. Chapman S, Kwa M, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part I. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:406-13.
2. Dudley AC, Thomas D, Best J, Jenkins A. The STATs in cell stress-type responses. *Cell Commun Signal.* 2004;2:8.
3. Chapman S, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part II. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:414-22.

4. Li WX. Canonical and non-canonical JAK-STAT signaling. *Trends Cell Biol.* 2008;18:545-51.
5. Lin CM, Cooles FA, Isaacs JD. Basic Mechanisms of JAK Inhibition. *Mediterr J Rheumatol.* 2020;31:100-4.
6. Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol.* 2021;51:1615-27.
7. Foxwell BM, Barrett K, Feldmann M. Cytokine receptors: structure and signal transduction. *Clin Exp Immunol.* 1992;90:161-9.
8. Takeuchi T. Cytokines and cytokine receptors as targets of immune-mediated inflammatory diseases-RA as a role model. *Inflamm Regen.* 2022;42:35.
9. Deng S, Wang C, Wang Y, Xu Y, Li X, Johnson NA, et al. Ectopic JAK-STAT activation enables the transition to a stem-like and multilineage state conferring AR-targeted therapy resistance. *Nat Cancer.* 2022;3:1071-87.
10. Brooks AJ, Putoczki T. JAK-STAT Signalling Pathway in Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12:1971.
11. Chen DY, Khan N, Close BJ, Goel RK, Blum B, Tavares AH, et al. SARS-CoV-2 Disrupts Proximal Elements in the JAK-STAT Pathway. *J Virol.* 2021;95:e0086221.
12. Clere-Jehl R, Mariotte A, Meziani F, Bahram S, Georgel P, Helms J. JAK-STAT Targeting Offers Novel Therapeutic Opportunities in Sepsis. *Trends Mol Med.* 2020;26:987-1002.
13. Dolatabadi S, Jonasson E, Linden M, Fereydouni B, Backsten K, Nilsson M, et al. JAK-STAT signalling controls cancer stem cell properties including chemotherapy resistance in myxoid liposarcoma. *Int J Cancer.* 2019;145:435-49.
14. Barbosa OA, Andrade TG, de Almeida Sousa MD, Correia JW. Portal venous thrombosis associated with JAK 2 mutation in pregnancy - case report. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41:659-61.
15. Tsilifis C, Freeman AF, Gennery AR. STAT3 Hyper-IgE Syndrome-an Update and Unanswered Questions. *J Clin Immunol.* 2021;41:864-80.
16. Majoros A, Platanitis E, Kernbauer-Holzl E, Rosebrock F, Muller M, Decker T. Canonical and Non-Canonical Aspects of JAK-STAT Signaling: Lessons from Interferons for Cytokine Responses. *Front Immunol.* 2017;8:29.
17. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int.* 2022;71:40-6.
18. Papp K, Szepletowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:863-72.
19. Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics.* 2022;14:1001.
20. Eichner A, Wohlrab J. Pharmacology of inhibitors of Janus kinases - Part 1: Pharmacokinetics. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20:1485-99.
21. Han J, Pan C, Tang X, Li Q, Zhu Y, Zhang Y, Liang A. Hypersensitivity reactions to small molecule drugs. *Front Immunol.* 2022;13:1016730.
22. Pitts PJ, Louet HL, Moride Y, Conti RM. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. *Lancet Oncol.* 2016;17:e486-92.
23. Walton A, Paik J, Quebe A, Kannowski CL, Choong C, Anderson S, et al. Frequency of Prescription Claims for Drugs that May Interact with Janus Kinase Inhibitors Among Patients with Rheumatoid Arthritis in the US. *Rheumatol Ther.* 2021;8:599-607.
24. Lippert A, Renner B. Herb-Drug Interaction in Inflammatory Diseases: Review of Phytomedicine and Herbal Supplements. *J Clin Med.* 2022;11:1567.
25. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*)

- on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70:317–26.
26. Gilardi D, Gabbiadini R, Allocca M, Correale C, Fiorino G, Furfaro F, et al. PKPD and interactions: the new scenario with JAK inhibitors and S1P receptor modulators, two classes of small molecule drugs, in IBD. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14:797–806.
  27. Mohamed MF, Klunder B, Othman AA. Clinical Pharmacokinetics of Upadacitinib: Review of Data Relevant to the Rheumatoid Arthritis Indication. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59:531–44.
  28. Wang X, Dowty ME, Wouters A, Tatulich S, Connell CA, Le VH, et al. Assessment of the Effects of Inhibition or Induction of CYP2C19 and CYP2C9 Enzymes, or Inhibition of OAT3, on the Pharmacokinetics of Abrocitinib and Its Metabolites in Healthy Individuals. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47:419–29.
  29. Wang EQ, Le V, O’Gorman M, Tripathy S, Dowty ME, Wang L, et al. Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Abrocitinib and Its Metabolites. *J Clin Pharmacol.* 2021;61:1311–23.
  30. Richez C, Truchetet ME, Kostine M, Schaeferbeke T, Bannwarth B. Efficacy of baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:1399–407.
  31. Veeravalli V, Dash RP, Thomas JA, Babu RJ, Madgula LMV, Srinivas NR. Critical Assessment of Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potential of Tofacitinib. Baricitinib and Upadacitinib, the Three Approved Janus Kinase Inhibitors for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Drug Saf.* 2020;43:711–25.
  32. Wang EQ, Le V, Winton JA, Tripathy S, Raje S, Wang L, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Abrocitinib and Its Metabolites. *J Clin Pharmacol.* 2022;62:505–19.
  33. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:301–4.
  34. 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;76:22–8.
  35. Guo L, Feng S, Sun B, Jiang X, Liu Y. Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:192–201.
  36. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and Meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2022;33:173–7.
  37. Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:362.
  38. Pathania YS. JAK inhibitors in atopic dermatitis associated with risk of viral infections: a critical appraisal. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114:227–8.
  39. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:104–12.
  40. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15636.
  41. Reich K, DeLozier AM, Nunes FP, Thyssen JP, Eichenfield LF, Wollenberg A, et al. Baricitinib improves symptoms in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: patient-reported outcomes from two randomized monotherapy phase III trials. *J Dermatolog Treat.* 2022;33:1521–30.
  42. Silverberg JI, Thyssen JP, Simpson EL, Yosipovitch G, Stander S, Valdez H, et al. Impact of Oral Abrocitinib Monotherapy on Patient-Reported Symptoms and Quality of Life in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22:541–54.
  43. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, Katoh N, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2022;158:404–13.
  44. Adas MA, Alveyn E, Cook E, Dey M, Galloway JB, Bechman K. The infection risks of JAK inhibition. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18:253–61.
  45. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 2022;28:e407–14.
  46. Bertoldi I, Caporali R. Tofacitinib: Real-World Data and Treatment Persistence in Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2021;13:221–37.
  47. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1253–62.
  48. Machado MAA, Moura CS, Guerra SF, Curtis JR, Abrahamowicz M, Bernatsky S. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:60.
  49. Iwamoto N, Sato S, Kurushima S, Michitsuji T, Nishihata S, Okamoto M, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23:197.
  50. Nakamura Y, Honda D, Takizawa N, Fujita Y. Herpes zoster meningitis in a rheumatoid arthritis patient treated with tofacitinib. *BMJ Case Rep.* 2022;15:e247276.
  51. Speeckaert R, Lambert J, Puig L, Speeckaert M, Lapeere H, De Schepper S, et al. Vaccinations in Patients Receiving Systemic Drugs for Skin Disorders: What Can We Learn for SARS-Cov-2 Vaccination Strategies? *Drugs R D.* 2021;21:341–50.
  52. Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1133–8.
  53. Barros GM. The rise of tuberculosis: regression in combating advances as a legacy of COVID-19? *Einstein (Sao Paulo).* 2022;20:eCE0196.
  54. Fortun J, Navas E. Latent tuberculosis infection: approach and therapeutic schemes. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35 Suppl 3:94–6.
  55. Qian J, Xue X, Shannon J. Characteristics of adverse event reporting of Xeljanz/Xeljanz XR. Olumiant, and Rinvoq to the US Food and Drug Administration. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022;28:1046–52.
  56. Shalabi MMK, Garcia B, Coleman K, Siller A Jr, Miller AC, Tying SK. Janus Kinase and Tyrosine Kinase Inhibitors in Dermatology: A Review of Their Utilization. Safety Profile and Future Applications. *Skin Therapy Lett.* 2022;27:4–9.
  57. Taylor PC, Takeuchi T, Burmester GR, Durez P, Smolen JS, Deberdt W, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:335–43.
  58. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a

- randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1407–18.
59. Sands BE, Long MD, Reinisch W, Panes J, Loftus EV, Nduaka CI, et al. Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis: Analysis of Nonmelanoma Skin Cancer Rates From the Ulcerative Colitis Clinical Program. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28:234–45.
  60. Nocturne G, Pascaud J, Ly B, Tahmasebi F, Mariette X. JAK inhibitors alter NK cell functions and may impair immunosurveillance against lymphomagenesis. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:552–3.
  61. Samuel C, Cornman H, Kambala A, Kwatra SG. A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;1–21.
  62. Saeki H, Akiyama M, Abe M, Igarashi A, Imafuku S, Ohya Y, et al. English version of Japanese guidance for the use of oral Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatments of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2023;50:e1–19.
  63. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune AN, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109:1–76.
  64. Okamoto T, Fujii M, Furusawa H, Tsuchiya K, Miyazaki Y, Inase N. The usefulness of KL-6 and SP-D for the diagnosis and management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med.* 2015;109:1576–81.
  65. Weil C, Sugeran PB, Chodick G, Liang H, Wang H, Calimlim BM, et al. Epidemiology and Economic Burden of Atopic Dermatitis: Real-World Retrospective Data from a Large Nationwide Israeli Healthcare Provider Database. *Adv Ther.* 2022;39:2502–14.
  66. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21–37.
  67. Huang IH, Chung WH, Wu PC, Chen CB. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol.* 2022;13:1068260.
  68. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:S65–76.
  69. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017;77:521–46.
  70. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:977–87.
  71. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156:1333–43.
  72. Mohney LA, Singh R, Feldman SR. Review of Ruxolitinib in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Ann Pharmacother.* 2023;57:207–16.
  73. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol.* 2016;175:902–11.
  74. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:823–31.
  75. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M, et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:854–62.
  76. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:1797–810.
  77. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Werfel T, Cardillo T, Colvin S, et al. Long-Term Efficacy (up to 68 Weeks) of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Treatment Responders, Partial Responders and Nonresponders Originating from Study BREEZE-AD7. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 (ahead of print).
  78. Vittrup I, Elberling J, Skov L, Ibler KS, Jemec GBE, Mortz CG, et al. Short-term real-world experience with baricitinib treatment in Danish adults with moderate-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:e543–6.
  79. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157:1047–55.
  80. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400:273–82.
  81. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Oda M, Kabashima K, et al. Phase 2 clinical study of delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1575–83.
  82. Papp K, Szepletowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Forman SB, et al. Long-Term Safety and Disease Control With Ruxolitinib Cream in Atopic Dermatitis: Results From Two Phase 3 Studies. *J Am Acad Dermatol.* 2022;S0190–9622(22), 03136-X.
  83. Zhang L, Du D, Wang L, Guo L, Jiang X. Efficacy and safety of topical Janus kinase and phosphodiesterase inhibitor-4 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: A network meta-analysis. *J Dermatol.* 2021;48:1877–83.
  84. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME, et al. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:572–82.
  85. Kanda N. Psoriasis: Pathogenesis, Comorbidities, and Therapy Updated. *Int J Mol Sci.* 2021:22.
  86. Papadopoulos M, Yesudian PD. Understanding psoriasis: the development of the immune pathogenesis. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:2072–3.
  87. Papp KA, Menter MA, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol.* 2015;173:949–61.
  88. Sohn SJ, Barrett K, Van Abbema A, Chang C, Kohli PB, Kanda H, et al. A restricted role for TYK2 catalytic activity in human cytokine responses revealed by novel TYK2-selective inhibitors. *J Immunol.* 2013;191:2205–16.
  89. Zhang L, Guo L, Wang L, Jiang X. The efficacy and safety of tofacitinib, peficitinib, solcitinib, baricitinib, abrocitinib and deucravacitinib in plaque psoriasis - A network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:1937–46.
  90. Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2012;167:668–77.
  91. Merola JF, Elewski B, Tatulich S, Lan S, Tallman A, Kaur M. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two

- 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77, 79-87 e71.
92. Banfield C, Scaramozza M, Zhang W, Kieras E, Page KM, Fensome A, et al. The Safety, Tolerability Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of a TYK2/JAK1 Inhibitor (PF-06700841) in Healthy Subjects and Patients With Plaque Psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 2018;58:434-47.
  93. Martin G. Novel Therapies in Plaque Psoriasis: A Review of Tyrosine Kinase 2 Inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13:417-35.
  94. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaci D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88:29-39.
  95. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med.* 2012;366:1515-25.
  96. 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;20:1043-9.
  97. 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;134:2988-90.
  98. Ismail FF, Sinclair R. JAK inhibition in the treatment of alopecia areata - a promising new dawn? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13:43-51.
  99. Gupta AK, Wang T, Polla Ravi S, Bamimore MA, Piguet V, Tosti A. Systematic review of newer agents for the management of alopecia areata in adults: Janus kinase inhibitors, biologics and phosphodiesterase-4 inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:666-79.
  100. Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Severe Alopecia Areata: An Open-Label Comparative Study. *Dermatology.* 2019;235:130-6.
  101. 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;386:1687-99.
  102. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, Banerjee A, Zhu L, Zhu H, et al. Safety and Efficacy of Ritlecitinib and Brepocitinib in Alopecia Areata: Results from the Crossover Open-Label Extension of the ALLEGRO Phase 2a Trial. *JID Innov.* 2022;2:100156.
  103. 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;87:306-13.
  104. Bokhari L, Sinclair R. Treatment of alopecia universalis with topical Janus kinase inhibitors - a double blind, placebo, and active controlled pilot study. *Int J Dermatol.* 2018;57:1464-70.
  105. 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;82:412-9.
  106. Mikhaylov D, Glickman JW, Del Duca E, Nia J, Hashim P, Singer GK, et al. A phase 2a randomized vehicle-controlled multicenter study of the safety and efficacy of delgocitinib in subjects with moderate-to-severe alopecia areata. *Arch Dermatol Res.* 2023;315:181-9.
  107. Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, Melo DF, Sternberg F, Santos LDN, et al. Consensus on the treatment of alopecia areata - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020;95 Suppl 1:39-52.
  108. van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C, Tigges B, Westerhof W, Das P. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+ T cells at the perilesional site. *Lab Invest.* 2000;80:1299-309.
  109. Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Delatorre G, Miot HA. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An Bras Dermatol.* 2022;97:478-90.
  110. Tang Q, Sousa J, Echeverria D, Fan X, Hsueh YC, Afshari K, et al. RNAi-based modulation of IFN-gamma signaling in skin. *Mol Ther.* 2022;30:2709-21.
  111. Blauvelt A, Asada H, Klaus-Kovtun V, Altman DJ, Lucey DR, Katz SI. Interleukin-15 mRNA is expressed by human keratinocytes Langerhans cells, and blood-derived dendritic cells and is downregulated by ultraviolet B radiation. *J Invest Dermatol.* 1996;106:1047-52.
  112. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, et al. Two Phase 3, Randomized Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N Engl J Med.* 2022;387:1445-55.
  113. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G, et al. Efficacy and Safety of Oral Ritlecitinib for the Treatment of Active Nonsegmental Vitiligo: A Randomized Phase 2b Clinical Trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88:395-403.
  114. Komnitski M, Komnitski A, Komnitski Junior A, Silva de Castro CC. Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation. *An Bras Dermatol.* 2020;95:473-6.
  115. Berbert Ferreira S, Berbert Ferreira R, Neves Neto AC, Assef SMC, Scheinberg M. Topical Tofacitinib: A Janus Kinase Inhibitor for the Treatment of Vitiligo in an Adolescent Patient. *Case Rep Dermatol.* 2021;13:190-4.
  116. Telliez JB, Dowty ME, Wang L, Jussif J, Lin T, Li L, et al. Discovery of a JAK3-Selective Inhibitor: Functional Differentiation of JAK3-Selective Inhibition over pan-JAK or JAK1-Selective Inhibition. *ACS Chem Biol.* 2016;11:3442-51.
  117. Xu H, Jesson MI, Seneviratne UI, Lin TH, Sharif MN, Xue L, et al. PF-06651600, a Dual JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor. *ACS Chem Biol.* 2019;14:1235-42.
  118. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;396:110-20.
  119. Martins C, Migayron L, Drullion C, Jacquemin C, Lucchese F, Rambert J, et al., Vitiligo Skin T. Cells Are Prone to Produce Type 1 and Type 2 Cytokines to Induce Melanocyte Dysfunction and Epidermal Inflammatory Response Through Jak Signaling. *J Invest Dermatol.* 2022;142:1194-205, e7.
  120. Hayashi M, Okamura K, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T. Janus kinase inhibitor tofacitinib does not facilitate the repigmentation in mouse model of rhododendrol-induced vitiligo. *J Dermatol.* 2019;46:548-50.
  121. Pagnoni A, Kligman AM, el Gammal S, Stoudemayer T. Determination of density of follicles on various regions of the face by cyanoacrylate biopsy: correlation with sebum output. *Br J Dermatol.* 1994;131:862-5.
  122. Goldstein NB, Koster MI, Hoaglin LG, Spoelstra NS, Kechris KJ, Robinson SE, et al., Narrow Band Ultraviolet B. Treatment for Human Vitiligo Is Associated with Proliferation, Migration, and Differentiation of Melanocyte Precursors. *J Invest Dermatol.* 2015;135:2068-76.
  123. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:675-82, e1.
  124. Pandya AG, Harris JE, Lebwohl M, Hamzavi IH, Butler K, Kuo FI, et al. Addition of Narrow-Band UVB Phototherapy to Ruxolitinib Cream in Patients With Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2022;142:3352-5, e4.

125. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:999–1003.
126. Azzolino V, Zapata L Jr, Garg M, Gjoni M, Riding RL, Strassner JP, et al. Jak Inhibitors Reverse Vitiligo in Mice but Do Not Deplete Skin Resident Memory T Cells. *J Invest Dermatol.* 2021;141:182–4, e1.
127. Zouboulis CC, Frew JW, Giamarellos-Bourboulis EJ, Jemec GBE, Del Marmol V, Marzano AV, et al. Target molecules for future hidradenitis suppurativa treatment. *Exp Dermatol.* 2021;30 Suppl 1:8–17.
128. Kozera E, Flora A, Frew JW. Real-world safety and clinical response of Janus kinase inhibitor upadacitinib in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87:1440–2.
129. Alavi A, Hamzavi I, Brown K, Santos LL, Zhu Z, Liu H, et al. Janus kinase 1 inhibitor INCB054707 for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from two phase II studies. *Br J Dermatol.* 2022;186:803–13.
130. Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma Gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23:615–34.
131. Goldust M, Hagstrom EL, Rathod D, Ortega-Loayza AG. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13:157–61.
132. Orfaly VE, Kovalenko I, Tolkachjov SN, Ortega-Loayza AG, Nunley JR. Tofacitinib for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46:1082–5.
133. Scheinberg M, Machado LALG, Ferreira MC, Michalany SBN. Successful treatment of ulcerated pyoderma gangrenosum with baricitinib, a novel JAK inhibitor. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100099.
134. Kochar B, Herfarth N, Mamie C, Navarini AA, Scharl M, Herfarth HH. Tofacitinib for the Treatment of Pyoderma Gangrenosum. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:991–3.
135. Nasifoglu S, Heinrich B, Welzel J. Successful therapy for pyoderma gangrenosum with a Janus kinase 2 inhibitor. *Br J Dermatol.* 2018;179:504–5.
136. Paudyal A, Zheng M, Lyu L, Thapa C, Gong S, Yang Y, et al. JAK-inhibitors for dermatomyositis: A concise literature review. *Dermatol Ther.* 2021;34:e14939.
137. Braun LM, Zeiser R. Kinase Inhibition as Treatment for Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol.* 2021;12:760199.