

Uso de inibidores de Janus Quinase (JAK) no tratamento da alopecia frontal fibrosante: uma revisão de literatura

Use of Janus Kinase (JAK) inhibitors in the treatment of frontal fibrosing alopecia: a literature review

Uso de inhibidores de Janus Quinasa (JAK) en el tratamiento de la alopecia frontal fibrosante: una revisión de la literatura

DOI:10.34119/bjhrv7n9-329

Submitted: Nov 05th, 2024

Approved: Nov 25th, 2024

Caroline Barros Figueira

Mestre de Tricologia e Transplante Capilar

Instituição: Academia AMIR

Endereço: Madrid, Espanha

E-mail: carolinebarrosfigueira@gmail.com

RESUMO

A alopecia frontal fibrosante tem mostrado um aumento em sua prevalência nos últimos anos. Sua principal característica clínica é a recessão da linha capilar frontotemporal, frequentemente acompanhada de perda de pelos nas sobrancelhas. Avanços recentes sugerem que os inibidores de Janus Quinase podem ser uma opção promissora para dessa patologia, embora ainda haja poucos estudos sobre sua eficácia. O objetivo deste artigo é realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a alopecia frontal fibrosante, destacando as descobertas mais recentes sobre incidência, etiologia, diagnóstico e tratamento, com ênfase no uso de inibidores da Janus quinase (JAK). Além disso, busca-se analisar casos reportados na literatura que utilizaram a inibição de JAK como uma nova e promissora opção terapêutica para essa condição de difícil tratamento. Para tal propósito, realizou-se uma pesquisa bibliográfica através da combinação de palavras chave incluindo as bases Scientific Electronic Library Online, Pubmed e Google Scholar. Os cinco artigos selecionados para a pesquisa indicaram que os inibidores de JAK representam uma alternativa terapêutica promissora para pacientes com alopecia frontal fibrosante, especialmente aqueles que não respondem bem a tratamentos convencionais. A administração oral de baricitinibe e tofacitinibe demonstrou eficácia na estabilização da doença e no estímulo ao crescimento capilar, enquanto os tratamentos tópicos também mostraram resultados positivos no controle da inflamação e na progressão da alopecia. No entanto, é fundamental realizar mais estudos controlados e de longo prazo para validar a eficácia e a segurança dessas terapias, considerando os potenciais efeitos adversos.

Palavras-chave: alopecia frontal fibrosante, inibidores da janus quinase, tratamento, recrescimento capilar, efeitos colaterais.

ABSTRACT

Frontal fibrosing alopecia has shown an increase in prevalence in recent years, with its primary clinical feature being the recession of the frontotemporal hairline, often accompanied by loss of eyebrow hair. Recent advances suggest that Janus kinase (JAK) inhibitors may offer a promising treatment option for this condition, although there are still few studies assessing their

efficacy. This article aims to provide a narrative review of the literature on frontal fibrosing alopecia, highlighting the latest findings regarding incidence, etiology, diagnosis, and treatment, with a focus on the use of JAK inhibitors. Additionally, it seeks to analyze reported cases in the literature that have utilized JAK inhibition as a new and promising therapeutic option for this challenging condition. To achieve this, a bibliographic search was conducted using a combination of keywords across databases including Scientific Electronic Library Online, PubMed, and Google Scholar. The five selected articles indicated that JAK inhibitors represent a promising therapeutic alternative for patients with frontal fibrosing alopecia, particularly those who do not respond well to conventional treatments. Oral administration of baricitinib and tofacitinib demonstrated efficacy in stabilizing the disease and promoting hair regrowth, while topical treatments also showed positive results in controlling inflammation and the progression of alopecia. However, further controlled and long-term studies are essential to validate the efficacy and safety of these therapies, considering potential adverse effects.

Keywords: frontal fibrosing alopecia, janus kinase inhibitors, treatment, hair regrowth, side effects.

RESUMEN

La alopecia frontal fibrosante ha mostrado un aumento en su prevalencia en los últimos años, caracterizándose principalmente por la recesión de la línea capilar frontotemporal, a menudo acompañada de la pérdida de vello en las cejas. Los avances recientes sugieren que los inhibidores de la quinasa Janus (JAK) pueden ofrecer una opción de tratamiento prometedora para esta patología, aunque todavía existen pocos estudios que evalúen su eficacia. El objetivo de este artículo es realizar una revisión narrativa de la literatura sobre la alopecia frontal fibrosante, destacando los hallazgos más recientes en cuanto a incidencia, etiología, diagnóstico y tratamiento, con énfasis en el uso de inhibidores de JAK. Además, se busca analizar los casos reportados en la literatura que han utilizado la inhibición de JAK como una nueva y prometedora opción terapéutica para esta condición de difícil tratamiento. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando una combinación de palabras clave en las bases de datos Scientific Electronic Library Online, PubMed y Google Scholar. Los cinco artículos seleccionados indicaron que los inhibidores de JAK representan una alternativa terapéutica prometedora para los pacientes con alopecia frontal fibrosante, especialmente aquellos que no responden bien a los tratamientos convencionales. La administración oral de baricitinib y tofacitinib demostró eficacia en la estabilización de la enfermedad y en el estímulo del crecimiento capilar, mientras que los tratamientos tópicos también mostraron resultados positivos en el control de la inflamación y la progresión de la alopecia. Sin embargo, es fundamental realizar más estudios controlados y a largo plazo para validar la eficacia y seguridad de estas terapias, considerando los posibles efectos adversos.

Palabras clave: alopecia frontal fibrosante, inhibidores de la quinasa janus, tratamiento, regeneración capilar, efectos secundarios.

1 INTRODUÇÃO

O cabelo tem uma importância significativa tanto fisiológica quanto psicológica para o ser humano. Fatores internos ou externos podem causar redução de cabelo de forma visível, sendo esta denominada alopecia. As alopecias cicatriciais são condições raras e de difícil tratamento, caracterizadas pela destruição irreversível do folículo piloso. A manifestação clínica mais comum é a ausência de óstios foliculares em áreas cicatriciais, enquanto, no nível histopatológico, observa-se a substituição do folículo por tecido fibroso. As alopecias cicatriciais primárias envolvem inflamação destrutiva do folículo piloso, levando à perda permanente de cabelo. Em 2003, a North American Hair Research Society (NAHRS) desenvolveu uma classificação para essas alopecias, baseada em achados patológicos de biópsias do couro cabeludo. Nesse sistema, as alopecias cicatriciais primárias foram subdivididas conforme o tipo de infiltrado inflamatório predominante, com o líquen plano pilar e a alopecia frontal fibrosante (AFF) sendo classificados como "linfocíticos" (Castilho; Marques, 2021).

A alopecia frontal fibrosante (AFF) tem mostrado um aumento em sua prevalência nos últimos anos. Sua principal característica clínica é a recessão da linha capilar frontotemporal, frequentemente acompanhada de perda de pelos nas sobrancelhas. Embora inicialmente tenha sido descrita em mulheres na pós-menopausa ou na pré-menopausa com histórico de histerectomia ou menopausa precoce, sugerindo uma possível origem hormonal, estudos mais recentes em homens e mulheres pré-menopáusicas têm questionado essa hipótese. Do ponto de vista histopatológico, os achados são similares aos do líquen plano pilar, razão pela qual a AFF é atualmente vista como uma variante clínica dessa condição (Esteban-Lucía; Molina-Ruiz; Requena, 2017).

O diagnóstico precoce da AFF é essencial para prevenir a progressão para estágios mais graves da doença. No entanto, a falta de clareza sobre sua causa torna difícil a escolha de um tratamento eficaz. Apesar do aumento significativo no número de casos ao redor do mundo, ainda não há consenso sobre a melhor abordagem terapêutica para a AFF. As opções terapêuticas são frequentemente limitadas, as respostas a esses tratamentos são variáveis e a remissão completa é rara. Os tratamentos atuais se concentram, principalmente, em controlar a progressão da condição, mas não há uma terapia baseada em evidências sólidas. Isso ressalta a importância de mais pesquisas para desenvolver tratamentos mais eficazes (Silveira *et al.*, 2022).

Recentes avanços na ciência translacional indicam que a via da Janus quinase (JAK) e

o transdutor de sinal e ativador de transcrição podem estar envolvidos em doenças inflamatórias liquenoides, como a AFF/LPP. Com isso, os inibidores de JAK surgem como uma opção terapêutica promissora para casos difíceis de tratar. No entanto, apesar de seu potencial, ainda há poucos estudos disponíveis que avaliem a eficácia desses medicamentos no tratamento dessas condições (Dunn *et al.*, 2023).

Frente a isso, o objetivo deste artigo é realizar uma revisão narrativa da literatura sobre alopecia frontal fibrosante, e expor as mais recentes descobertas na incidência/prevalência, etiologia, diagnóstico e tratamento da doença, principalmente, no que se refere ao tratamento com inibição da Janus quinase. Ainda, pretende-se apresentar e analisar, através de casos reportados na literatura de alopecia frontal fibrosante tratados através da inibição de JAK, uma nova opção de tratamento promissora para adicionar ao arsenal terapêutico para esta condição desafiadora de tratar.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA ALOPÉCIA FRONTAL FIBROSANTE

A alopecia frontal fibrosante é uma forma de alopecia cicatricial linfocítica primária que afeta principalmente mulheres pós-menopáusicas, envolvendo a região frontotemporal e, em alguns casos, estendendo-se para a área occipital, sobrancelhas e outras partes do corpo. Embora a prevalência global exata ainda não tenha sido estabelecida, desde sua descrição inicial, centenas de casos foram relatados na literatura, com um aumento notável de sua ocorrência em várias regiões do mundo. As causas desse crescimento na incidência ainda não foram esclarecidas (Medeiros *et al.*, 2021).

Porriño-Bustamante, Fernández-Pugnaire e Arias-Santiago (2021) relatam dados interessantes em sua recente revisão sobre a AFF. Estes autores relatam que, embora a alopecia frontal fibrosante tenha sido inicialmente descrita como uma condição quase exclusiva de mulheres pós-menopáusicas, outros grupos também são afetados. O primeiro caso documentado em um homem foi em 2002, e desde então muitos outros relatos foram feitos. Além disso, casos em mulheres pré-menopáusicas também têm sido registrados desde a primeira descrição da doença. Mesmo assim, entre 83% e 95% das mulheres (caucasianas e asiáticas) diagnosticadas com AFF estão na pós-menopausa. Curiosamente, o maior estudo sobre AFF em pacientes negras indicou que 74% das mulheres estavam na pré-menopausa, sugerindo que os casos nesse grupo também estão em crescimento.

A idade média de início da alopecia frontal fibrosante varia de 56 a 63 anos, entretanto, alguns casos foram publicados sobre pacientes mais jovens. No Brasil, um estudo recente achou uma maior prevalência em mulheres, com idade média de 58,4 anos (variando entre 35 e 84 anos); revelando uma proporção similar entre caucasianas e afrodescendentes ($p>0,05$), sendo esta característica correlacionada com a ampla miscigenação da população brasileira. O tempo de evolução da doença variou de seis meses a 20 anos, com uma mediana de cinco anos. Avaliar a duração exata da doença pode ser difícil às vezes, porque sua progressão lenta torna complicado para o paciente detectar o tempo real de início. A idade média de início foi 52 anos, e o intervalo médio até o diagnóstico foi de seis anos. Entre as participantes, 83,1% estavam na pós-menopausa, e 28,6% em terapia de reposição hormonal (Rocha *et al.*, 2019).

Homens com alopecia frontal fibrosante tendem a apresentar a condição em uma idade mais precoce em comparação às mulheres, com uma média de início em torno de 47,3 anos. A AFF em homens pode estar subdiagnosticada, já que seus sintomas frequentemente se confundem com a alopecia androgenética (AGA). Em muitos casos, a principal reclamação dos pacientes do sexo masculino não é a queda de cabelo no couro cabeludo, mas sim a perda de sobrancelhas (Porriño-Bustamante; Fernández-Pugnaire, Arias-Santiago, 2021).

2.2 ETIOPATOGENIA

Considera-se que a etiopatogenia da alopecia frontal fibrosante permanece incerta, embora se pense que fatores hormonais, autoimunidade, suscetibilidade genética e alguns fatores exógenos desempenhem um papel (Rocha *et al.*, 2019).

Os fatores hormonais parecem desempenhar um papel importante na alopecia frontal fibrosante (AFF), especialmente devido à sua maior ocorrência em mulheres, particularmente na pós-menopausa, e à resposta ao uso de inibidores da 5-alfa-redutase. A queda dos níveis de estrogênio após a menopausa, seja natural ou cirúrgica, pode desregular o ciclo capilar, desencadeando uma resposta inflamatória nos folículos de pacientes predispostas. Apesar de os níveis hormonais séricos geralmente não apresentarem alterações significativas em mulheres com AFF, há evidências de que o AFF pode estar relacionado à deficiência de andrógenos em alguns casos. Estrogênio e testosterona alterados também foram associados a menor atividade da doença (Porriño-Bustamante; Fernández-Pugnaire, Arias-Santiago, 2021).

É sugerido que a alopecia frontal fibrosante seja uma doença imunomediada, com a destruição do folículo capilar resultando de uma resposta inflamatória crônica, desencadeada por citocinas pró-inflamatórias. A ligação com doenças autoimunes, como tireoidite, falência

ovariana precoce e lúpus eritematoso sistêmico, reforça a ideia de que a imunidade desempenha um papel fundamental na patogênese da alopecia (Medeiros *et al.*, 2021).

Porriño-Bustamante, Fernández-Pugnaire e Arias-Santiago (2021) trazem em seu estudo que pacientes com AFF compartilhavam os haplótipos HLA-A33:01, B14:02 e C08:02, sugerindo uma possível predisposição genética para a AFF familiar. Além disso, foi observada uma ligação com a mutação p.V281L no gene CYP21A2, associada à hiperplasia adrenal congênita, e o HLA-B07:02 também apareceu em alguns pacientes. Quatro loci genômicos (2p22.2, 6p21.1, 8q24.44 e 15q2.1) foram significativamente associados à AFF. O mapeamento detalhado dos loci 2p22.2 e 6p21.1 indicou a presença de uma variante missense no gene CYP11B1, que está relacionado ao metabolismo oxidativo de estrogênios, e o alelo HLA-B*07:02.

A influência de fatores genéticos e ambientais pode modular essa associação com o HLA, e a ocorrência de AFF em famílias sugere a exposição a gatilhos ambientais comuns, potencialmente agravados por predisposição genética. A transmissão autossômica dominante com penetrância reduzida foi proposta como um possível padrão hereditário da AFF.

Alguns casos de alopecia frontal fibrosante (AFF) foram observados após transplante capilar e cirurgia de lifting facial. As explicações para essas ocorrências incluem o fenômeno de Koebner, desencadeado pelo trauma cirúrgico, ou uma resposta autoimune a antígenos foliculares liberados durante o procedimento, ou ainda a indução de um ambiente pró-inflamatório pós-cirurgia (Esteban-Lucía; Molina-Ruiz; Requena, 2017).

O uso de filtros solares também foi sugerido como um possível fator desencadeante da AFF. No entanto, a aplicação diária de protetor solar facial não foi associada ao agravamento da progressão da doença em pacientes em tratamento. A relação entre o uso de protetor solar e a AFF ainda é controversa. Embora estudos populacionais indiquem uma possível correlação entre o uso de protetores solares e o desenvolvimento de AFF, isso não significa necessariamente que um causa o outro (Esteban-Lucía; Molina-Ruiz; Requena, 2017).

2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A alopecia frontal fibrosante (AFF) é uma forma de alopecia cicatricial, marcada pela recessão da linha capilar nas áreas frontal e temporoparietal, formando uma faixa cicatricial. Também pode afetar a região occipital em 15 a 30,4% dos casos. Nos homens, a perda de costeletas pode ser o único sinal visível da doença. A área de alopecia surge como uma faixa brilhante e atrófica, com perda parcial de cabelo (Litaiem; Idoudi, 2024).

Geralmente, a recessão da linha do cabelo é simétrica e bilateral, embora formas assimétricas também ocorram. Casos avançados podem apresentar perda completa de cabelo na área frontoparietal, resultando em um "padrão de palhaço". A pele na região alopeciada sofre alterações irreversíveis, como ausência de folículos capilares e uma palidez contrastante com a pele ao redor, que pode mostrar danos causados pelo sol (Kepinska; Jalowska; Bowszyc-Dmochowska, 2022).

Entre a área afetada e as regiões adjacentes, é comum observar eritema perifolicular em 50% dos casos e hiperqueratose folicular em 30 a 60%, sem sinais de induração ou esclerose. Aproximadamente 63 a 83% dos pacientes também apresentam perda parcial ou total das sobrancelhas, que pode ocorrer antes ou após a recessão capilar, geralmente sem sinais clínicos de inflamação (Kepinska; Jalowska; Bowszyc-Dmochowska, 2022).

Além disso, a AFF pode apresentar eritema difuso no rosto, especialmente nas bochechas e sobrancelhas, que pode evoluir para máculas lentiginosas de coloração azul-acinzentada ou marrom. Este eritema pode estar relacionado a uma maior prevalência de rosácea, principalmente na forma eritematotelangiectásica. Outros sinais incluem depressão das veias frontais devido à atrofia da pele, maior sudorese no couro cabeludo e repigmentação de fios brancos na linha do cabelo frontal e occipital. Embora a AFF seja geralmente assintomática, prurido e dor podem ocorrer em alguns casos, dificultando o diagnóstico precoce (Litaïem; Idoudi, 2024).

2.4 TRICOSCOPIA

A tricoscopia é uma ferramenta acessível, não invasiva e econômica, essencial para avaliar a gravidade, realizar diagnósticos diferenciais e examinar casos de alopecia limitados às sobrancelhas. Os principais achados tricoscópicos na alopecia frontal fibrosante incluem eritema perifolicular, hiperqueratose folicular e perda das aberturas foliculares na linha capilar afetada (Litaïem; Idoudi, 2024).

Outro sinal frequente é a presença de óstios foliculares com apenas um fio de cabelo e um fundo branco-marfim na área afetada. Em pacientes com pele mais escura, pode-se observar hiper-pigmentação perifolicular, pontos brancos na faixa de alopecia, além de pontos pretos, fios quebrados e capilares ramificados. Na fase avançada, manchas brancas também são comuns. Pontos amarelos podem ser um indicativo precoce de folículos com potencial de recrescimento, sendo mais comuns em casos leves (Litaïem; Idoudi, 2024).

Na região temporal, a hiperqueratose e o eritema perifolicular são menos frequentes,

mas observa-se o surgimento de fios transparentes na base dos cabelos. Sinais importantes para o diagnóstico incluem a presença de fios terminais solitários na linha capilar original e a ausência de *pelos velus* na região frontotemporal, o que ajuda a descartar outras condições. Nos casos leves, a perda de *pelos velus* na linha frontal é comum, mas pode ser parcial ou totalmente preservada (Lis-Święty; Brzezińska-Wcisło, 2020).

Na área das sobrancelhas, a presença de pontos pretos e pelos distróficos pode sugerir AFF. Pontos vermelhos ou cinzas indicam um prognóstico favorável para o recrescimento, enquanto a ausência de aberturas foliculares e pontos brancos são sinais de doença avançada. Além disso, é possível observar o recrescimento dos pelos da sobrancelha em diferentes direções e a presença de fios tortuosos (*pili torti*) (Lis-Święty; Brzezińska-Wcisło, 2020).

2.5 HISTOPATOLOGIA

O quadro histopatológico da alopecia frontal fibrosante foi descrito pela primeira vez por Kossard em 1994, destacando um infiltrado inflamatório linfocitário ao redor do istmo folicular e fibrose perifolicular, semelhante ao observado no líquen plano pilar. A AFF é caracterizada por um infiltrado liquenoide ao redor do folículo superior, especialmente no istmo e infundíbulo, além de fibrose lamelar perifolicular concêntrica ((Kepinska; Jalowska; Bowszyc-Dmochowska, 2022).

Existe uma forte correlação entre a gravidade da fibrose peripilar e o nível de infiltração linfocítica, sendo que a destruição da bainha radicular externa no nível do istmo é considerada a causa da alopecia irreversível. A perda das glândulas sebáceas é um achado precoce na AFF, sendo a preservação dessas glândulas em amostras de sobrancelhas um indicativo de reversibilidade da perda capilar. Nos estágios iniciais, a inflamação dos folículos velus e a atrofia das glândulas sebáceas são pistas importantes, enquanto a fibrose perifolicular ainda não é observada (Kepinska; Jalowska; Bowszyc-Dmochowska, 2022).

2.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico diferencial da alopecia frontal fibrosante é amplo, e critérios diagnósticos específicos podem ajudar na identificação dessa condição. Tolkachjov e Vano-galvan propuseram critérios com base nas descrições de Kossard e colaboradores. Os principais critérios incluem: alopecia cicatricial nas áreas frontal, temporal ou frontotemporal do couro cabeludo, sem a presença de pápulas queratóticas no corpo, e alopecia cicatricial difusa e

bilateral das sobrancelhas (Carmona-Rodrigues *et al.*, 2023).

Além disso, há cinco critérios menores que complementam o diagnóstico: 1. Eritema e hiperkeratose perifolicular, ou presença de cabelos solitários na área alopecica, identificados no exame físico ou tricoscopia; 2. Achados histopatológicos compatíveis com alopecia cicatricial de AFF ou líquen plano pilar; 3. Queda de cabelo, eritema ou hiperkeratose perifolicular em outras áreas, como região occipital, pelos faciais, costeletas ou pelos corporais; 4. Pápulas faciais não inflamatórias; 5. Sintomas como prurido ou dor nas áreas afetadas, presentes antes ou durante a progressão da doença. O diagnóstico de AFF é confirmado quando o paciente apresenta dois critérios principais ou um critério principal e dois menores (Carmona-Rodrigues *et al.*, 2023).

2.7 TRATAMENTOS

Embora a alopecia frontal fibrosante possa eventualmente se estabilizar sem intervenção, o tempo necessário para isso é incerto, e o tratamento é recomendado para evitar maior perda de cabelo e, possivelmente, resgatar folículos capilares. O tratamento da AFF é desafiador devido à falta de terapias específicas com eficácia comprovada. Dados da literatura indicam uma resposta positiva de 64–66% aos corticosteroides tópicos ou inibidores da calcineurina, embora apenas 1–3% dos casos respondam positivamente à monoterapia (Kepinska; Jalowska; Bowszyc-Dmochowska, 2022).

Uma das abordagens mais eficazes é a injeção intralesional de triancinolona acetonida, que demonstrou uma resposta positiva em 88% dos pacientes. Em casos mais graves, pode ser associada a inibidores da 5 α -redutase, como finasterida e dutasterida, considerados os tratamentos orais mais eficazes para AFF. Estudo multicêntrico mostrou que 47% dos pacientes tratados com finasterida melhoraram, enquanto 53% estabilizaram a doença. A dutasterida, administrada semanalmente, resultou em melhora em 44,4% dos casos e estabilização em 55,6% (Kepinska; Jalowska; Bowszyc-Dmochowska, 2022).

Outros tratamentos incluem o uso de minoxidil tópico, com uma resposta positiva em 73% dos casos, e a hidroxicloroquina, que demonstrou estabilizar a doença em 59% dos pacientes, embora seu início de ação seja lento, geralmente após 6–12 meses de uso. O uso de antibióticos, como a doxíciclina, apresenta resposta positiva em 56% dos casos, porém com efeitos colaterais frequentes, como reações de fotossensibilidade e desconforto gastrointestinal (Kepinska; Jalowska; Bowszyc-Dmochowska, 2022).

Os retinoides sistêmicos, como isotretinoína e acitretina, também mostraram bons

resultados, com estabilização em 79% e 73% dos pacientes, respectivamente. No entanto, esses medicamentos têm potencial teratogênico, devendo-se tomar cuidado especial com mulheres em idade fértil (Kepinska; Jalowska; Bowszyc-Dmochowska, 2022).

Imunossupressores como prednisona, metotrexato e micofenolato de mofetila são usados em casos refratários, mas com resultados variados. Já o transplante capilar pode mostrar resultados iniciais positivos, mas estudos indicam que apenas 33% dos pacientes mantêm resultados duradouros após dois anos (Kepinska; Jalowska; Bowszyc-Dmochowska, 2022).

Além disso, o impacto psicológico da AFF é significativo, causando estresse emocional e baixa autoestima. Portanto, é essencial oferecer apoio psicológico aos pacientes.

2.8 INIBIDORES DE JAK

Nos últimos anos, a dermatologia tem avançado significativamente com o desenvolvimento de medicamentos biológicos e pequenas moléculas que atuam de maneira específica em alvos do sistema imunológico. Uma das vias de sinalização mais destacadas, que está envolvida tanto na imunidade inata quanto na adaptativa, é a via JAK-STAT (Janus quinase/transdutor de sinal e ativador da transcrição). Essa via inclui as Janus quinases (JAK), que são proteínas intracelulares com quatro variantes: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. Os inibidores de JAK atuam de forma reversível, bloqueando a fosforilação dessas enzimas ao se ligarem ao sítio catalítico do ATP (Corbella-Bagot; Riquelme-McLoughlin; Morgado-Carrasco, 2023).

A via JAK está envolvida na ativação das células T citotóxicas CD8 e na produção de interferon- γ , ambos reconhecidos como fatores essenciais em certos tipos de alopecia. A inibição dessa via tem mostrado potencial para estimular o crescimento capilar nesses casos. Entre os medicamentos que atuam nesse mecanismo estão o tofacitinibe (aprovado para tratar artrite reumatoide), o ruxolitinibe (indicado para mielofibrose e policitemia vera) e o baricitinibe (aprovado para artrite reumatoide). Esses fármacos são administrados oralmente, apresentam um perfil de segurança considerado aceitável e, devido às suas indicações, são geralmente usados por períodos prolongados, sendo bem tolerados pelos pacientes (Vañó-Galván, Camacho, 2017). Os inibidores de JAK também têm sido sugeridos para o tratamento de outras doenças dermatológicas, como psoríase, dermatite atópica, alopecia areata/universalis e vitiligo, além de terem sido recentemente propostos como tratamento eficaz para casos refratários de pênfigo (Tavakolpour *et al.*, 2019).

Interferir na via de sinalização JAK-STAT pode representar uma nova abordagem para

suprimir respostas imunes anormais em pacientes com AFF. A elevada expressão de quimiocinas induzidas por IFN- γ (como CXCL9, CXCL10 e CXCL11) e de seu receptor CXCR3 no epitélio das lesões de AFF sugere que essa via desempenha um papel fundamental na atração de células inflamatórias. Dessa forma, inibidores de JAK, como tofacitinibe e ruxolitinibe, que têm efeitos inibitórios conhecidos nas vias CXCL9/10/11-CXCR3 e STAT, podem ser opções terapêuticas promissoras (Tavakolpour *et al.*, 2019).

Tofacitinibe, um inibidor das quinases JAK1, JAK3 e, em menor grau, JAK2, foi o primeiro JAKi desenvolvido para tratar condições autoimunes, sendo também o primeiro a ser utilizado no tratamento sistêmico da AFF. Em uma dosagem de 10 mg por dia, combinado com outros medicamentos sistêmicos, o tratamento resultou na estabilização da doença e no crescimento de cabelo em dois pacientes após 6 a 9 meses. O baricitinibe, um inibidor de JAK1 e JAK2, administrado por via oral em doses de 3,4 mg/dia, 4 mg/dia e 6,8 mg/dia, também mostrou resultados encorajadores, especialmente em casos de AFF que não responderam a terapias anteriores, como o tofacitinibe, seja tópico ou oral. No entanto, o uso sistêmico de inibidores de JAK pode causar efeitos colaterais, como ganho de peso, náuseas e um risco aumentado de infecções, fatores que devem ser considerados antes de iniciar o tratamento. Recomenda-se ainda a realização de exames de sangue completos, além de verificar a função renal e hepática, níveis de lipídios e realizar testes para hepatite B e C, tuberculose e HIV (Krzesłowska; Woźniacka, 2024).

No entanto, o uso dos inibidores de JAK pode estar associado a vários efeitos colaterais. Entre os mais comuns, encontram-se citopenias, infecções do trato respiratório superior e urinário, reativação do vírus do herpes, além de sintomas como náuseas, diarreia, cefaleia, alterações nos testes de função hepática, aumento do colesterol e elevação da creatina fosfoquinase (CPK). Entre os efeitos adversos mais graves, que são menos frequentes, estão eventos tromboembólicos, reativação do vírus da hepatite B, tuberculose disseminada, perfurações gastrointestinais (especialmente com o uso de tofacitinibe) e alguns tipos de cânceres sólidos. Em relação a reações dermatológicas, destacam-se o câncer de pele não melanoma, o molusco contagioso disseminado e outras reações cutâneas adversas (Corbella-Bagot; Riquelme-McLoughlin; Morgado-Carrasco, 2023).

3 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa qualitativa e exploratória da literatura. As revisões de literatura têm como propósito examinar publicações existentes, oferecendo as melhores evidências sobre um determinado assunto. Elas são classificadas como "pesquisas secundárias", baseando-se em estudos "primários" (Brizola & Fantin, 2016). Há vários tipos de revisões de literatura, entre elas as narrativas ou não sistemáticas, que visam identificar e sintetizar pesquisas já publicadas, evitando duplicidades e explorando novas áreas de investigação ainda não estudadas (Brizola & Fantin, 2016).

Para os procedimentos de coleta de dados, foi primeiramente determinada as palavras chave para a busca dos estudos. Para tal propósito, utilizou-se a estratégia PICO (Paciente/Problema, Intervenção, Comparação e Desfecho), amplamente utilizada para formular perguntas de pesquisa clínica, especialmente para guiar a busca de estudos clínicos (Quadro 1).

Quadro 1 - Definição do acrônimo que compõe a estratégia PICO e definição no presente estudo.

Componentes	Definição	Descritores Controlados
Paciente/Problema	Pacientes com alopecia frontal fibrosante (AFF).	Alopecia frontal fibrosante (AFF).
Intervenção	Tratamento com inibidores da Janus quinase (JAK)	Inibidores da Janus Quinase (JAK)
Comparação	Comparação com outros tratamentos convencionais para AFF ou ausência de intervenção (controle)	Tratamento
Desfecho	Avaliação da eficácia no controle da progressão da doença e no recrescimento capilar, além da segurança e efeitos colaterais dos inibidores de JAK.	Eficácia; Recrescimento capilar; Efeitos colaterais.

Fonte: Elaborada pela autora.

O levantamento bibliográfico, foi realizado em setembro de 2024, por um revisor, incluindo as bases *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Pubmed* e *Google Scholar*. Foram utilizadas as seguintes combinações de palavras para pesquisa: “Alopecia Frontal Fibrosante”, “Inibidores da Janus Quinase”, “Tratamento”, “Recrescimento capilar” e “Efeitos Colaterais”.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: artigos clínicos escritos em inglês, espanhol ou português que tratam da temática no período de 2018-2024. Os critérios de exclusão foram os seguintes: artigos publicados que não tratem da temática, artigos de revisão e artigos não disponíveis em meio eletrônico de forma integral.

Primeiramente foram analisados os títulos e resumos das publicações identificadas e, na segunda etapa, foram lidos os textos na íntegra. Foram consideradas elegíveis para análise as produções científicas (artigos científicos) que abordassem o tratamento da alopecia frontal fibrosante com inibidores da JAK.

Inicialmente, foram eliminadas todas as publicações que não tratassem de assuntos ligados a alopecia frontal fibrosante. Em seguida, foram excluídas as publicações que tratavam da alopecia frontal fibrosante, mas abordavam tratamentos não relacionados com os inibidores da JAK.

Os artigos selecionados foram organizados em uma tabela coletando-se os dados: título, autores, número de pacientes, tipo de inibidor de Janus quinase oral ou tópico, idade, duração da doença, terapias anteriores, tempo médio de resposta, terapias simultâneas e resultado. A partir dos dados da tabela, foi feita uma análise narrativa dos documentos afim de serem respondidos os objetivos do presente estudo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Fazendo-se a busca através das palavras chaves, identificou-se primeiramente um total de 16 registros sobre o tema que foram submetidos a avaliação por título. Após a exclusão das duplicatas, chegou-se a 10 registros para avaliação de títulos e resumos. Após a avaliação dos títulos e resumos, seguindo-se os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 08 artigos para avaliação do texto completo.

Na análise dos textos completos, foram excluídos três artigos que não atendiam os requisitos do estudo, obtendo-se cinco (05) artigos, ao final, para a realização da pesquisa.

Os artigos selecionados estão dispostos no quadro abaixo (Quadro 02), sendo esses classificados por: título, autores, número de pacientes, tipo de inibidor de Janus quinase oral ou tópico, idade, duração da doença, terapias anteriores, tempo médio de resposta, terapias simultâneas e resultado.

Quadro 2. Revisão de literatura de séries de casos que abordam o uso de inibidores da Janus quinase para Alopecia fibrosante frontal

TÍTULO	AUTOR	Nº	TIPO	IDADE MÉDIA	DURAÇÃO DA DOENÇA	TERAPIAS ANTERIORES	TEMPO MÉDIO DE RESPOSTA	TERAPIAS SIMULTÂNEAS	EFEITOS COLATERAIS	RESULTADO
Treatment of lichen planopilaris with baricitinib: A retrospective study.	Moussa et al., 2022	5	Baricitinibe oral 3,4-6,8 mg	47,4	9.6	Hidroxicloroquina; corticosteroides tópicos; triancinolona intralesional; inibidor tópico de calcineurina; plasma rico em plaquetas; finasterida; tofacitinibe	2,5 meses	Dutasterida, espironolactona, minoxidil, finasterida	Os efeitos adversos relacionados ao baricitinibe foram leves e incluíram transaminite, hipercolesterolemia, neutropenia e fadiga	Três dos 5 pacientes com FFA demonstraram uma redução inicial na pontuação LPPAI mediana de 5,6 (83,8%; P = 0,11), com a resposta mantida em 2 pacientes após uma duração mediana de 6 meses.
Tofacitinib in the treatment of lichen planopilaris: a retrospective review.	Plante et al., 2020	1	Tofacitinibe oral 5 mg	67	1	Dutasterida, naltrexona, inibidor tópico de calcineurina; pioglitazona; corticosteroides tópicos	4 meses	Dutasterida, naltrexona, corticosteroides tópicos e inibidor tópico de calcineurina	Anormalidades leves e transitórias de hemoglobina e creatinina. Níveis levemente elevados de triglicerídeos e colesterol foram observados	O tofacitinibe foi usado como adjuvante em todos os pacientes. Tanto na forma tópica quanto na oral, o tempo médio para resposta inicial ao tratamento foi de 3 meses.
		1	Tofacitinib tópico creme 2%	63	1	Finsterida, minoxidil, ácido micofenólico, esteroides tópicos	3 meses	Dutasterida, laser cap, minoxidil, ácido micofenólico, naltrexona, inibidor tópico de calcineurina		
Janus kinase inhibition for the treatment of refractory frontal fibrosing alopecia: A case series and review	Dunn et al., 2023	2	Ruxolitinib tópico creme 1,5%	49,5	4	Corticosteroides tópicos; triancinolona intralesional; dutasterida; inibidor tópico de calcineurina	8,5 semanas	Dutasterida, minoxidil	Não houve relato de eventos adversos.	Houve melhora significativa após o tratamento com inibição JAK direcionada, incluindo 2 que estavam recebendo principalmente tratamento tópico e 1 que recebeu um curso limitado de terapia oral.
		1	Baricitinibe oral 4 mg	42	3	Corticosteroides tópicos; triancinolona	4 semanas	Dutasterida, minoxidil; doxiciclina,		

of the literature						intralesional; dutasterida; inibidor tópico de calcineurina; minoxidil, doxiciclina,		triancinolona intralesional		
The use of topical ruxolitinib 1.5% cream in frontal fibrosing alopecia: A case report. JAAD Case Reports.	Desai et al., 2024	1	Creme tópico de ruxolitinibe 1,5%	55	4	Injeções intralesionais de triancinolona; doxiciclina hiclato 100 mg duas vezes ao dia seguido de hidroxicloroquina 200 mg duas vezes ao dia; pioglitazona 15 mg/d como agentes antiinflamatórios e solução tópica de minoxidil 5%	3 meses	pioglitazona 15 mg/d como agentes antiinflamatórios e solução tópica de minoxidil 5%	Ausência de efeitos colaterais	O creme tópico de ruxolitinibe 1,5% demonstrou eficácia na estabilização da linha do cabelo frontal, aliviando sintomas físicos e limpando pápulas faciais em um paciente com FFA que antes não respondia às terapias convencionais.
Topical tofacitinib for patients with lichen planopilaris and/or frontal fibrosing alopecia.	Chen et al., 2024	31	Creme tópico de tofacitinibe a 2%	57,8	4,6	Corticosteroides tópicos; triancinolona intralesional; dutasterida; inibidor tópico de calcineurina; minoxidil, doxiciclina,	6 meses	corticosteroides tópicos; triancinolona intralesional; dutasterida; inibidor tópico de calcineurina; minoxidil, doxiciclina,	Irritação do couro cabeludo e acne	Fornecem evidências adicionais para o tofacitinibe tópico, seja como monoterapia ou terapia adjuvante, como uma alternativa segura e viável para pacientes com AFF onde a terapia sistêmica é contraindicada ou não desejada.

Fonte: Elaboração dos autores

Através da seleção de cinco estudos, foi possível evidenciar o promissor tratamento da alopecia frontal fibrosante através da inibição de JAK. Para Dunn *et al.* (2023), os inibidores de JAK vêm se destacando na dermatologia devido aos seus potentes efeitos imunomoduladores e à sua capacidade de impactar diversas vias clínicas. Recentemente, essa classe de medicamentos tem mostrado resultados promissores no tratamento off-label de várias dermatoses liquenoides, reforçando seu potencial terapêutico no manejo de doenças de pele.

Os estudos selecionados utilizaram como inibidores de JAK: Tofacitinibe oral | 5 mg; Tofacitinib tópico | creme 2%; Baricitinibe oral | 3,4-6,8 mg; Ruxolitinib tópico | creme 1,5%.

Tanto as formulações tópicas quanto as orais foram eficazes em atingir uma resposta clínica positiva. Essas formulações podem ser utilizadas em combinação ou em alternância entre os tipos. De acordo com Dunn *et al.* (2023), o uso de inibidores de JAK, administrados tanto por via tópica quanto oral, resultou em uma melhora clínica significativa, evidenciada tanto por parâmetros subjetivos quanto objetivos. Esses resultados reforçam a eficácia desses inibidores no tratamento de doenças cutâneas, demonstrando seu potencial terapêutico em casos clínicos diversos. Em um estudo recente, Krzesłowska e Woźniacka (2024) sugerem que para atingir a estabilização da alopecia frontal fibrosante refratária a tratamentos anteriores pode-se alterar a terapia tópica, sem a necessidade de mudanças nas medicações sistêmicas.

De acordo com Plante *et al.* (2020), embora o uso oral de tofacitinibe tenha proporcionado uma melhora mais acentuada e duradoura, a terapia tópica também se mostrou uma alternativa viável para alguns pacientes. O tofacitinibe foi bem tolerado, com apenas leves alterações laboratoriais observadas. No entanto, o estudo apresenta limitações, como o pequeno tamanho da amostra e o fato de que quatro pacientes receberam apenas um diagnóstico clínico. Além disso, devido ao caráter retrospectivo do estudo, é difícil determinar a resposta clínica direta ao tofacitinibe, especialmente quando utilizado junto a outras terapias.

Segundo Dunn *et al.* (2023), o ruxolitinibe e o baricitinibe são inibidores seletivos potentes de JAK1 e JAK2, conhecidos por atuarem na via JAK-STAT, que desempenha um papel central na inflamação mediada por interferon (IFN). Esses tratamentos são relativamente caros, mas o uso tópico de ruxolitinibe levou à redução significativa de sintomas como prurido, eritema perifolicular e escamação. Uma observação importante é que terapias tópicas parecem ser mais eficazes na alopecia frontal fibrosante (AFF) em comparação com a líquen plano pilar (LPP) generalizada. Isso pode ser explicado pelo fato de que a pele mais fina do couro cabeludo frontal permite uma penetração mais eficaz das preparações tópicas até o nível da protuberância folicular, o que é mais difícil em áreas de couro cabeludo mais espessas. No entanto, do ponto de vista dos pacientes, é importante considerar que, apesar da eficácia dos cremes em

comparação com outros veículos, a aplicação pode ser inconveniente em áreas maiores do couro cabeludo, o que pode prejudicar a adesão ao tratamento.

O estudo de Dunn et al. (2023) também sugeriu a possibilidade de recrescimento capilar após o tratamento com inibidores de JAK, indicando que esses medicamentos podem não apenas interromper a progressão da alopecia frontal fibrosante (FFA), mas também contribuir para a recuperação dos folículos capilares. No entanto, é importante destacar que os pacientes também receberam minoxidil oral e dutasterida concomitantemente, tratamentos conhecidos por promover o crescimento capilar, o que pode dificultar a interpretação precisa dos resultados atribuídos exclusivamente aos inibidores de JAK. A descoberta reforça a hipótese de que a inibição de JAK pode restaurar o privilégio imunológico dos folículos e, se utilizada precocemente, tem o potencial de reverter o curso da doença. Isso poderia alterar a abordagem terapêutica tradicional da FFA, favorecendo o uso de inibidores de JAK já nas fases iniciais do tratamento. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar essa teoria. Além disso, o uso contínuo de tratamentos orais em dois dos casos analisados pode indicar que os resultados observados podem estar relacionados à evolução natural da doença ou a benefícios tardios desses tratamentos, em vez de uma resposta direta e exclusiva aos inibidores de JAK.

Os efeitos colaterais mais comumente encontrados para o tratamento da alopecia frontal fibrosante com medicações inibidores de JAK foram leves e transitórios ou ausentes. Citam-se: hipercolesterolemia, neutropenia, fadiga, anormalidades leves e transitórias de hemoglobina e creatinina, níveis levemente elevados de triglicerídeos e colesterol, irritação do couro cabeludo e acne. Para Desai *et al.* (2024), o uso de inibidores de JAK no tratamento da alopecia frontal fibrosante tem demonstrado resultados promissores, mas a segurança a longo prazo desses medicamentos requer atenção cuidadosa. Embora sejam eficazes na inibição de vias inflamatórias envolvidas na progressão da AFF, os inibidores de JAK, como o tofacitinibe, baricitinibe e ruxolitinibe, estão associados a potenciais efeitos adversos. Entre os principais riscos estão infecções graves, elevações nos níveis de lipídios, alterações nas funções hepática e renal, além de um risco aumentado de eventos tromboembólicos. Dado que os inibidores de JAK afetam tanto a imunidade inata quanto a adaptativa, existe uma preocupação com a supressão prolongada do sistema imunológico, o que pode aumentar a suscetibilidade a infecções oportunistas e neoplasias. Portanto, é fundamental que pacientes em tratamento sejam monitorados regularmente, com avaliações laboratoriais e clínicas, para identificar precocemente qualquer complicação e ajustar o tratamento conforme necessário.

5 CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que os inibidores de JAK podem ser uma alternativa terapêutica viável para pacientes com AFF, principalmente aqueles que não responderam adequadamente a tratamentos convencionais. A administração oral de baricitinibe e tofacitinibe mostrou eficácia na estabilização da doença e no recrescimento capilar, enquanto os tratamentos tópicos também apresentaram resultados positivos em termos de controle da inflamação e progressão da alopecia. Apesar dos achados promissores, é importante considerar a necessidade de mais estudos controlados e de longo prazo para confirmar a eficácia e segurança dessas terapias, principalmente em relação aos possíveis efeitos adversos.

AGRADECIMENTOS

Seção opcional, onde o autor pode agradecer às agências financiadoras, ou outro tipo de agradecimento aplicável.

REFERÊNCIAS

- BRIZOLA, J.; FANTIN, N. Revisão da literatura e revisão sistemática da literatura. **Revista de Educação do Vale do Arinos-RELVA**, v. 3, n. 2, 2016.
- CARMONA-RODRÍGUEZ, M. et al. Frontal Fibrosing Alopecia: An Observational Single-Center Study of 306 Cases. **Life**, v. 13, n. 6, p. 1344–1344, 8 jun. 2023.
- CASTILHO, Carla Prado; DA SILVEIRA MARQUES, Rafael Franco. Alopecia Frontal Fibrosante. **BWS Journal (Descontinuada)**, v. 4, p. 1-11, 2021.
- CHEN, L.-C. et al. Topical tofacitinib for patients with lichen planopilaris and/or frontal fibrosing alopecia. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 1 fev. 2024.
- CORBELLA-BAGOT, L., RIQUELME-MCLOUGHLIN, C., & MORGADO-CARRASCO, D. Long-term safety profile and off-label use of JAK inhibitors in dermatological disorders. **Actas dermo-sifiliográficas**, 114(9), 784-801, 2024.
- DESAI, D. et al. The use of topical ruxolitinib 1.5% cream in frontal fibrosing alopecia: A case report. **JAAD Case Reports**, 2024
- DUNN, C. et al. Janus kinase inhibition for the treatment of refractory frontal fibrosing alopecia: A case series and review of the literature. **JAAD Case Reports**, v. 40, p. 47–52, 11 ago. 2023.
- ESTEBAN-LUCÍA, L.; MOLINA-RUIZ, A. M.; REQUENA, L. Actualización en alopecia frontal fibrosante. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 108, n. 4, p. 293-304, 2017.
- KEPINSKA, K., JALOWSKA, M., & BOWSZYC-DMOCHOWSKA, M. Frontal Fibrosing Alopecia-a review and a practical guide for clinicians. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, 29(2), 2022
- WIKTORIA JULIA KRZESŁOWSKA; WOŹNIACKA, A. The Frontal Fibrosing Alopecia Treatment Dilemma. **Journal of clinical medicine**, v. 13, n. 7, p. 2137–2137, 7 abr. 2024.
- LIS-ŚWIĘTY, A.; BRZEŹIŃSKA-WCISŁO, L. Frontal fibrosing alopecia: a disease that remains enigmatic. **Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii**, 37(4), 482-489, 2020
- LITAIEM, Noureddine; IDOUDI, Safa. Frontal fibrosing alopecia. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2024.
- MEDEIROS, A. C. T. R. et al. Perfil clínico, histopatológico e tricoscópico da alopecia frontal fibrosante: estudo retrospectivo de casos de um serviço de referência de dermatologia. **Diagnóstico e Tratamento**, 26(1), 16-20, 2021
- MOUSSA, A. et al. Treatment of lichen planopilaris with baricitinib: A retrospective study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 87, n. 3, p. 663–666, 1 set. 2022.

PLANTE, J. et al. Tofacitinib in the treatment of lichen planopilaris: A retrospective review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 5, p. 1487–1489, nov. 2020.

PORRIÑO-BUSTAMANTE, M. L.; FERNÁNDEZ-PUGNAIRE, M. A.; ARIAS-SANTIAGO, S. Frontal fibrosing alopecia: a review. **Journal of Clinical Medicine**, 10(9), 1805, 2021

ROCHA, V. et al. Características Clínicas da Alopecia Frontal Fibrosante no Brasil: Série de 59 Pacientes. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, v. 77, n. 4, 2019.

DA SILVEIRA, S. J. S. et al. Alopecia frontal fibrosante / Frontal fibrosing alopecia. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 6, p. 42870–42877, 1 jun. 2022.

TAVAKOLPOUR, S. et al. Frontal fibrosing alopecia: An update on the hypothesis of pathogenesis and treatment. **International Journal of Women's Dermatology**, 5(2), 116-123, 2019

VAÑÓ-GALVÁN, S.; CAMACHO, F. New Treatments for Hair Loss. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 108, n. 3, p. 221–228, abr. 2017.