DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XIV

Capítulo 4

OPZELURA NO TRATAMENTO DO VITILIGO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ANA LUIZA SILVA[1]
CHRISTIAN SARAIVA[1]
ANA LUIZA BARBOSA[1]
LIGIA LUANA FREIRE DA SILVA[1]
VICTORIA NATALIA OLIVEIRA ARTUZO[1]
INGRID DE ALCÂNTARA[1]
ANA CAROLINE DE MELO GELLA[1]
ISABELLA OLIVEIRA FARIA DE GOUVEIA[1]
JENNIFER ISABELLE ADRIANO DE LIMA PARISI[1]
MARIA FERNANDA DURSCHNABEL[1]
LETÍCIA NAMIE[1]
ANA LUIZA SIQUEIRA FERREIRA[1]
GABRIELA LACERDA SOUTO PEIXOTO[1]
RAYSSA CARVALHO DE ALMEIDA[1]
GIOVANA ALVES COSTA[1]

[1]Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Opzelura; Repigmentação; Vitiligo*

DOI 10.59290/978-65-6029-220-8.4

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença não contagiosa que causa a despigmentação da pele de forma progressiva, a qual pode afetar qualquer área do corpo. Sua causa exata ainda é desconhecida, porém a hipótese mais aceita para esse distúrbio pigmentar é a autoimunidade, acredita-se que os anticorpos atacam e destroem melanócitos, o qual gera esse quadro de despigmentação (MOHAMED, 2023). Ademais, observa-se a ausência de melanócitos em exames histopatológicos da pele com vitiligo. Ainda não há um tratamento exclusivo para essa doença, todavia, estudos recentes demonstraram uma eficácia substancial do creme de ruxonitilibe na repigmentação (MOHAMED, 2023).

A principal manifestação clínica do vitiligo é o surgimento de manchas esbranquiçadas, as quais podem progredir, aumentando de tamanho e em quantidade. Essas manchas podem ser precedidas por prurido (DAUENDORFFER, 2022). Além disso, a descoloração de mucosas, pelos brancos prematuros e despigmentação dos olhos podem ser outros sinais clínicos da doença, embora sejam menos comuns. Por se tratar de uma doença que afeta principalmente a pele, muitos pacientes relatam um impacto emocional devido à aparência, o que acaba por afetar a autoestima (DAUENDORFFER, 2022).

Em 2023, foi aprovado pelo EMA (Agência Europeia de Medicamentos) o uso do medicamento Opzelura para o tratamento de repigmentação do vitiligo. O creme de ruxonitilibe (Opzelura) age como um inibidor de Janus Quinase (JAK) de primeira geração, ou seja, enzimas que atuam na sinalização de citocinas. No contexto do vitiligo, quando essas enzimas são inibidas pelo medicamento, a sinalização inflamatória responsável pela destruição dos melanócitos é interrompida. Com essa interrupção, ocorre a repigmentação das áreas acromáticas. (MOHAMED, 2022; MONTEFORTE, 2023).

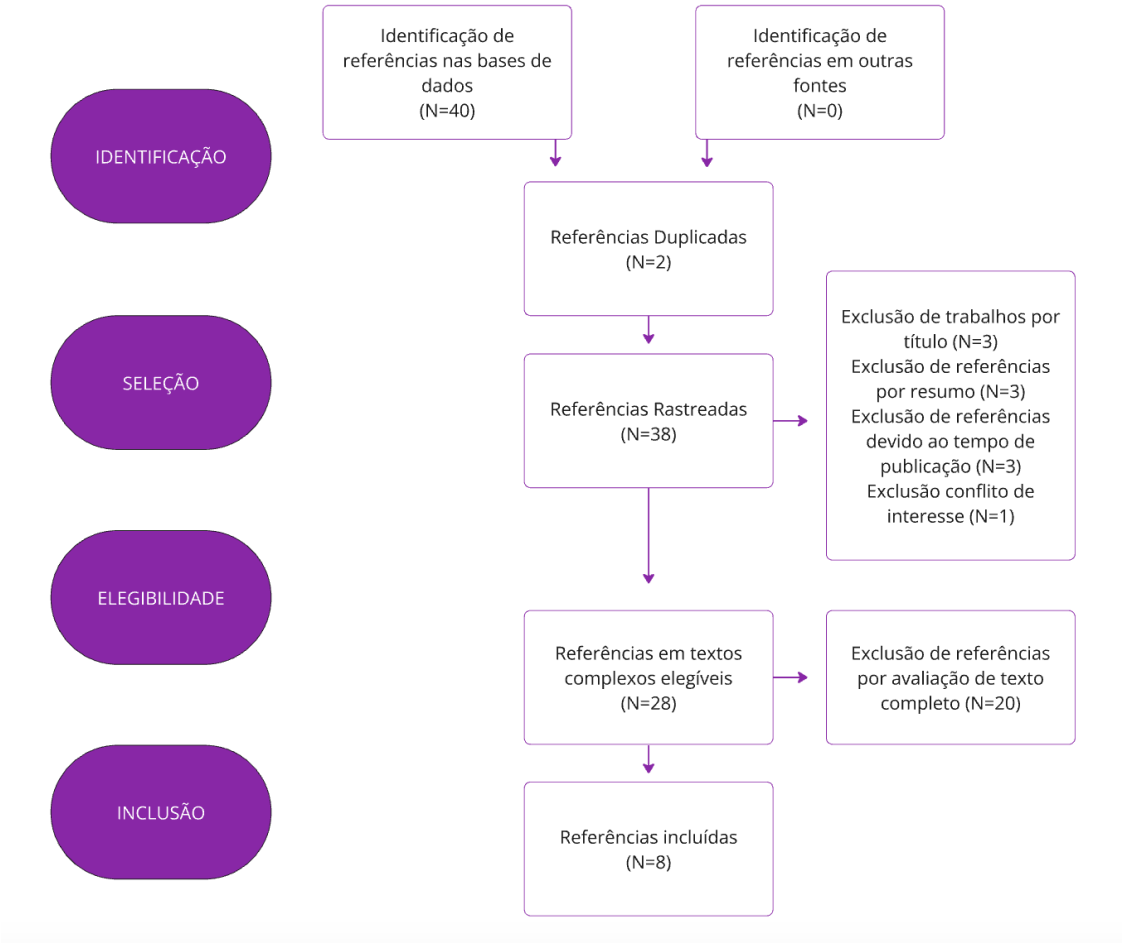
O objetivo do presente trabalho foi o de realizar a revisão de literatura acerca da medicação Opzelura, um inibidor de JAK, no tratamento de indivíduos com vitiligo, por meio da avaliação da eficácia e segurança de tais medicamentos.

METODO

O trabalho trata-se de uma revisão sistemática, com busca de artigos nas plataformas PubMed, SciELO, Google Acadêmico e BVS utilizando os descritores “Stevens Johnson”, “*Syndrome”* e *“Stevens Johnson Syndrome”*. A pesquisa foi realizada por meio da estratégia PICO, tendo: I) a População (P): Pessoas com vitiligo, II) Intervenção (I): Uso de opzelura para repigmentação, III) Comparação (C): Não há grupo comparativo, IV) Contexto (Co): objetiva responder o questionamento “qual o desfecho da repigmentação dos pacientes em tratamento com opzelura?”

Foram incluídos artigos encontrados na língua inglesa ou portuguesa, dos anos de 2014 a 2024. Foram excluídos artigos com possíveis conflitos de interesse e relatos de casos. Inicialmente selecionou-se 40 artigos da temática mencionada, sendo 3 excluídos devido ao título, 3 pelo resumo e 3 devido ao tempo de publicação (apenas artigos com menos de 10 anos de publicação). Após criteriosa seleção foram mantidos 8 artigos. A sistematização dos artigos foi realizada a partir da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) **(Figura 4.1).**

Figura 4.1 Metodologia Prisma



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos foram lidos, selecionados e ordenados conforme a metodologia e resultados (**Tabela 4.1**).

Tabela 4.1. Distribuição dos resultados dos artigos.

	Identificação	Metodologia	Resultados
Artigo 1			
TAVOLETTI, 2023.	O estudo revisou ensaios clínicos randomizados e controlados das fases II e III sobre o uso de ruxolitinibe tópico para tratar vitiligo, analisando os estudos TRuE-V1 e TRuE-V2 com 674 pacientes, acima de 12 anos. Os participantes, com vitiligo não segmentar e área	O creme de ruxolitinibe 1,5% foi aprovado pela FDA para o tratamento de dermatite atópica leve a moderada e vitiligo não segmentar em pacientes acima de 12 anos, com um perfil de segurança favorável, cuja doença não é adequadamente controlada por terapias tópicas prescritas anteriores. O ruxolitinibe tópico demonstrou eficácia na repigmentação, especialmente no rosto, com resultados significativos em comparação ao grupo controle. Após 24 semanas, a maioria dos pacientes apresentou pelo menos	

	corporal afetada inferior a 10%, aplicaram ruxolitinibe a 1,5% ou um placebo, duas vezes ao dia por 24 semanas. A eficácia foi medida pelo Índice de Severidade da Área de Vitiligo (VASI) e o VASI facial (F-VASI), e a segurança foi monitorada por eventos adversos. A análise estatística demonstrou resultados significativos, confirmando a eficácia e segurança do tratamento.	75% de repigmentação nas áreas tratadas. A repigmentação começou nas primeiras semanas e continuou a melhorar ao longo do tratamento. O perfil de segurança foi aceitável, com poucos efeitos colaterais, principalmente leves a moderados, como prurido e irritação. O estudo também considerou diferentes populações, como crianças e mulheres grávidas, sem comprometer a eficácia ou segurança, sugerindo que o ruxolitinibe tópico é uma opção promissora para o tratamento do vitiligo.	
Artigo 2	ABDUELMUL, 2022	O estudo revisou a eficácia das terapias tópicas com inibidores de Janus Quinase (JAK) no tratamento do vitiligo - como ruxolitinibe, tofacitinibe e delgocitinibe, comparando com tratamentos tradicionais, como corticosteroides tópicos e fototerapia. Seguindo as diretrizes PRISMA, foram analisados 12 estudos com 213 pacientes. O ruxolitinibe foi o tratamento mais comum (84%), seguido por tofacitinibe (15%) e delgocitinibe (1%), com uma média de 44,9 semanas de tratamento. Limitações incluíram falta de dados de acompanhamento e viés de seleção. Apesar da heterogeneidade dos dados, a metodologia permitiu uma avaliação crítica da eficácia e segurança dos JAKi tópicos.	Os resultados sugerem que os inibidores de Janus Quinase (JAKi) tópicos, especialmente o ruxolitinibe, são promissores no tratamento do vitiligo, oferecendo uma alternativa eficaz para pacientes que não respondem a tratamentos tópicos tradicionais e potencialmente reduzindo eventos adversos associados ao uso oral de JAKi, como infecções. A avaliação com o Facial Vitiligo Area and Severity Index (F-VASI) mostrou que 64,8% dos pacientes tiveram uma redução de pelo menos 50% (VASI50) e 29,6% uma redução de 90% ou mais (VASI90). Foram documentados eventos adversos em 113 casos, com os mais comuns sendo prurido, infecções respiratórias e acne.
Artigo 3	SHEIKH, 2022	O estudo explora a eficácia do ruxolitinibe tópico no manejo domiciliar do vitiligo não segmentar e compara suas potenciais adversidades com as formulações orais. Baseando-se em uma revisão de literatura e dados clínicos, os autores examinaram a fisiopatologia do vitiligo, com foco na inibição da via	O Ruxolitinibe tem se mostrado eficaz na promoção do desenvolvimento de novas células saudáveis da pele e na repigmentação em áreas afetadas, resultando em tons de pele mais uniformes.

		JAK-STAT pelo ruxolitinibe. Ensaios clínicos randomizados avaliaram a eficácia do medicamento (1,5%) aplicado duas vezes ao dia, com resultados de repigmentação observados após 24 e 52 semanas. Efeitos adversos, como acne e vermelhidão, foram destacados, assim como a importância do monitoramento contínuo. O diagnóstico foi feito com lâmpada de Wood e histopatologia.	O medicamento apresenta um alto índice de tolerância, com eventos adversos leves, como acne no local da aplicação e inflamação das vias respiratórias superiores. Após 24 semanas de uso do Ruxolitinibe tópico a 1,5%, os pacientes com vitiligo não segmentar demonstraram repigmentação clínica significativa em todas as áreas do corpo, incluindo regiões difíceis, como as acrais (extremidades), com melhorias contínuas observadas até 52 semanas. Apesar de alguns efeitos colaterais, como vermelhidão e coceira, a segurança do Ruxolitinibe tópico foi considerada aceitável em comparação com formas orais. Além disso, a introdução do Ruxolitinibe como terapia domiciliar melhorou a autoestima e a qualidade de vida dos pacientes, abordando preocupações estéticas e psicológicas associadas à condição.
Artigo 4	ROSMARIN, 2020	O estudo, um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego de fase 2, incluiu 157 pacientes adultos com vitiligo, em que os critérios de inclusão exigiam que os pacientes apresentassem despigmentação de 0,5% ou mais da superfície corporal facial (BSA) e 3% ou mais da BSA não facial. Os participantes foram randomizados em cinco grupos para receber diferentes dosagens de creme de ruxolitinibe (1,5%, 0,5%, 0,15% ou placebo) aplicados por 24 semanas. Pacientes sem melhora significativa no Índice de Pontuação de Área de Vitiligo Facial (F-VASI) foram re-randomizados para doses mais elevadas, e o tratamento continuou até 52 semanas. O principal objetivo foi avaliar quantos pacientes alcançaram 50% ou mais de repigmentação facial (F-VASI50) na semana 24. A eficácia foi medida pela	A terapia com creme de ruxolitinibe resultou em repigmentação significativa das lesões de vitiligo ao longo de 52 semanas, sendo todas as doses bem toleradas. Os pacientes que usaram o medicamento, especialmente nas concentrações de 1,5% aplicadas uma ou duas vezes ao dia, mostraram melhorias notáveis em comparação com o grupo controle (veículo). A proporção de pacientes que atingiram uma melhoria de 50% ou mais no índice de área de vitiligo facial (F-VASI50) foi maior nos grupos que utilizaram as doses mais altas. Os eventos adver-

		repigmentação e a segurança monitorada por eventos adversos.	sos relacionados ao tratamento foram leves ou moderados.
Artigo 5	HWANG, 2022	O estudo revisou a farmacocinética, eficácia e segurança do ruxolitinibe tópico no tratamento do vitiligo não segmentar, comparando-o com terapias convencionais, como corticosteróides, inibidores da calcineurina, fototerapia e agentes de despigmentação. A análise incluiu estudos entre 1983 e 2022, com foco em ensaios clínicos das fases II e III. O ruxolitinibe a 1,5%, aplicado duas vezes ao dia, mostrou melhorias no Índice de Área de Vitiligo (VASI) e um perfil de segurança comparável às terapias tradicionais, sendo eficaz e relevante para o manejo clínico do vitiligo.	O estudo ressaltou avanços significativos na repigmentação (VASI) com o uso de ruxolitinibe, superando tratamentos tradicionais devido à sua baixa biodisponibilidade. Em ensaios clínicos de fase II e III, 52% dos pacientes apresentaram uma melhoria de 75% no VASI após 52 semanas, com efeitos colaterais leves, como eritema, prurido e acne.

Em 2023, o trabalho realizado por Tavolleti, comprovou a eficácia do creme de ruxolitinibe para o tratamento de vitiligo, principalmente em sua forma não segmentar. Embora os pacientes possam apresentar alguns efeitos adversos, tais como acne, prurido e infecções respiratórias, nenhum efeito sistêmico grave foi relacionado ao tratamento. Ademais, observa-se uma melhora substancial no tratamento após a 52ª semana, principalmente quando o creme é aplicado duas vezes ao dia. Os pacientes apresentaram uma melhor repigmentação na área facial (pelo menos 50% em cerca de 58% dos pacientes) com menores resultados nas áreas dos pés e mãos.

Concordante com tais dados acerca das reações, Abdulema (2022) refere-se às reações adversas como leves. Em seu estudo, 12,2% apresentaram prurido, 10,8% infecções respiratórias e apenas 8,5% acne como efeito colateral leve. Outrossim, os resultados mostram que o ruxolitinibe tópico (Opzelura), gera uma resposta positiva em pacientes que não respondem mais a outros tipos de terapia. Além disso, é eficaz no bloqueio da sinalização de interferon-gama, o qual desempenha um papel importante na despigmentação.

O estudo de Sheikh (2022), assim como o de Abdulema, e de Tavoletti explica o perfil de segurança do ruxolitinibe na versão tópica, sendo mais indicado em relação à versão oral (efeitos colaterais graves). Além do mais, o creme é o primeiro tratamento domiciliar para vitiligo não segmentar, e apresenta os melhores resultados após a 52ª semana de tratamento. Observa-se também a eficácia em áreas de difícil repigmentação, como é o caso dos pés e mãos. E ainda melhora significativamente a autoestima dos pacientes.

Em 2022, a dissertação feita por Rosmarin explica as melhorias significativas do medicamento nos índices de pontuação da área de vitiligo (VASI). Assim, o creme é a primeira terapia aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a repigmentação do vitiligo não segmentar. E depois, o principal motivo é sua segurança em relação aos demais tratamentos, tal segurança citada nos demais estudos. Os médicos devem considerar seus benefícios antes de recomendar o tratamento, já que as terapias convencionais normalmente apresentam

maiores riscos, além de demorar muito para fazer efeito.

Por fim, no tratado de Hwang (2022), confirma-se a veracidade de todas as outras pesquisas tendo em vista os resultados promissores para tratar o vitiligo não segmentar. Embora exista a chance do surgimento de possíveis efeitos colaterais, sua segurança é maior e mais eficaz do que terapias prévias como corticosteróides tópicos, inibidores da calcineurina, fototerapia e agentes de despigmentação. A concentração adequada de 1,5% quando aplicada duas vezes ao dia mostrou resultados promissores, principalmente após a 52ª semana. Apresenta 50% de melhora no VASI em 58% dos pacientes. E assim como Rosmarin, Hwang também explica o porquê do medicamento ser aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) como primeira terapia para a repigmentação do vitiligo não segmentar.

CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que o presente trabalho demonstrou que o ruxolitinibe tópico apresenta um perfil de eficácia promissor na repigmentação da pele em pacientes com vitiligo não segmentar. Os dados obtidos indicam que uma proporção significativa de pacientes alcançou repigmentação substancial, com muitos apresentando melhorias de pelo menos 50% e até 90% nas áreas afetadas, especialmente em regiões desafiadoras, como as extremidades. Além de apresentar melhora considerável na qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUELMULA, A *et al*. Management of Vitiligo with Topical Janus Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: An evidence-based review. JAAD international, v. 9, p. 156-158, 2022.

DAUENDORFFER, JN.; SKAYEM, C.; PA ou SSERON, T. Male Genital Vitiligo. In: Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Elsevier Masson, 2022. p. 92-98.

HWANG, JR.; DRISCOLL, MS. Review of Ruxolitinib for Treatment of Non-segmental Vitiligo. Annals of Pharmacotherapy, v. 57, n. 8, p. 948-955, 2023.

MOHAMED, MAE *et al*. Vitiligo: Highlights on Pathogenesis, Clinical Presentation and Treatment. Journal of Advances in Medicine and Medical Research, v. 35, n. 19, p. 165-187, 2023.

MONTEFORTE, F; GONZÁLEZ-ARGOTE, J. Avances en el uso de Ruxolitinib en el Tratamiento de la Enfermedad de Vitiligo. Salud, Ciencia y Tecnología-Serie de Conferencias, v. 2, p. 324-324, 2023.

ROSMARIN, D. *et al*. Ruxolitinib Cream for Treatment of Vitiligo: a Randomised, Controlled, phase 2 trial. The Lancet, v. 396, n. 10244, p. 110-120, 2020.

SHEIKH, A. *et al*. FDA Approves Ruxolitinib (Opzelura) for Vitiligo Therapy: A Breakthrough in the Field of Dermatology. Annals of Medicine and Surgery, v. 81, 2022.

TAVOLETTI, G. *et al*. Topical Ruxolitinib: A New Treatment for Vitiligo. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 37, n. 11, p. 2222-2230, 2023.