DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 13

O PAPEL DOS INIBIDORES DE JAKS NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA

GABRIELA VITÓRIA DA COSTA BARBOSA[1]
LIGIA LUANA FREIRE DA SILVA[1]
HANNAA EL HAYEK[1]
ISABELA MARIA SERAFIM[1]
ANA CAROLINE DE MELO GELLA[1]
ANA LUIZA BARBOSA[1]
GABRIELA LACERDA SOUTO PEIXOTO[1]
ISABELLA OLIVEIRA FARIA DE GOUVEIA[1]
KAROLLYNNE PONTES CORDEIRO CHIANG[1]
THAÍS GERMANO[1]
VICTORIA NATALIA OLIVEIRA ARTUZO[1]
GIOVANNA REGIANI JULIANO[1]
MARIA LUISA GODINHO ARPAIA[1]
YOLANDA MARIA TEIXEIRA[1]
MARCOS CÉSAR FLORIAN[2]

1. Discente - Medicina na Universidade Nove de Julho
2. Docente – Medicina na Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Atopic dermatitis; Monoclonal antibodies; JAK inhibitors*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.13

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é caracterizada por uma afecção crônica, eczematosa, com prurido severo causado pela disfunção da barreira cutânea da pele e imunidade mediada por TH2 (NAKASHIMA *et al*, 2021). A afecção possui períodos de agudização e remissão (Wood, *et al*, 2021). Também está associada a mutação do gene que codifica a filagrina (FLG), um natural hidratante, e um dos mais importantes e conhecidos fatores associados à disfunção cutânea (NAKASHIMA *et al*, 2021). Vários estudos sugerem que a disfunção da barreira cutânea causa a desregulação e ativação de proteases na epiderme, levando à produção de fatores indutores imunológicos do tipo TH2 como TSLP (HUANG, *et al*, 2022).

Os inibidores Janus Kinase (JAK) são uma nova classe de medicamentos, o qual tem ação em proteínas no sinal de Janus Kinase promovendo a tradução e ativação de transcrição (JAK-STAT) (WOOD *et al*, 2021). Esses medicamentos podem ser administrados por via oral ou via tópica, com o principal objetivo de inibir a sinalização da via JAK-STAT e minimizar a produção de citocinas pró-inflamatórias, as quais estão diretamente relacionadas aos sinais clínicos da dermatite atópica, em especial o prurido (Wood, *et al*, 2021). Por se tratar de medicamentos muito recentes e com potencial de interferência em vias imunológicas, a eficácia e segurança desses estão na fase 2 e 3 e estudos clínicos (WOOD *et al*, 2021).

As células epiteliais estimulam diretamente neurônios sensoriais via TSLP para promover prurido (HUANG *et al*, 2022). Além disso, os nervos periféricos na pele expressam o receptor de IL-4 (R), que induz diretamente o prurido via IL-4/13 (HUANG *et al*, 2022). A IL-4/13 atenua a expressão de filigrana, disfunção na barreira cutânea, prurido e TH2 essa reação causa um ciclo vicioso de dermatite atópica (HUANG *et al*, 2022). Nesse contexto, a Janus quinase (JAK) transdutores de sinal e ativadores da via de transcrição (STAT) é uma das vias de sinalização a jusante destes receptores de citocina TH2, dessa forma os inibidores de JAK são candidatos promissores para o tratamento de dermatite atópica grave, uma vez que suprimem a ativação de STAT3 (via de transcrição) e melhorando, assim, a função de barreira de pele (HUANG *et al*, 2022).

Uma importante ferramenta de avaliação da área afetada e da gravidade é o EASI. O EASI (*Eczema Area and Severity Index*), é uma ferramenta para avaliar 4 regiões, a cabeça, os braços, o tronco e as pernas. O score varia de limpo (0), quase limpo (0,1 a 1,0), leve (1,1 a 7,0), moderada (7,1 a 21), grave (21,1 a 50,0) e muito grave (50,1 a 72) (KAMATA, 2023).

O objetivo deste estudo foi o de realizar a revisão de literatura acerca dos inibidores Jak (*abrocitnib, baricitinib e upadacitinib*) no tratamento de indivíduos com dermatite atópica, por meio da avaliação da eficácia e segurança de tais medicamentos.

MÉTODO

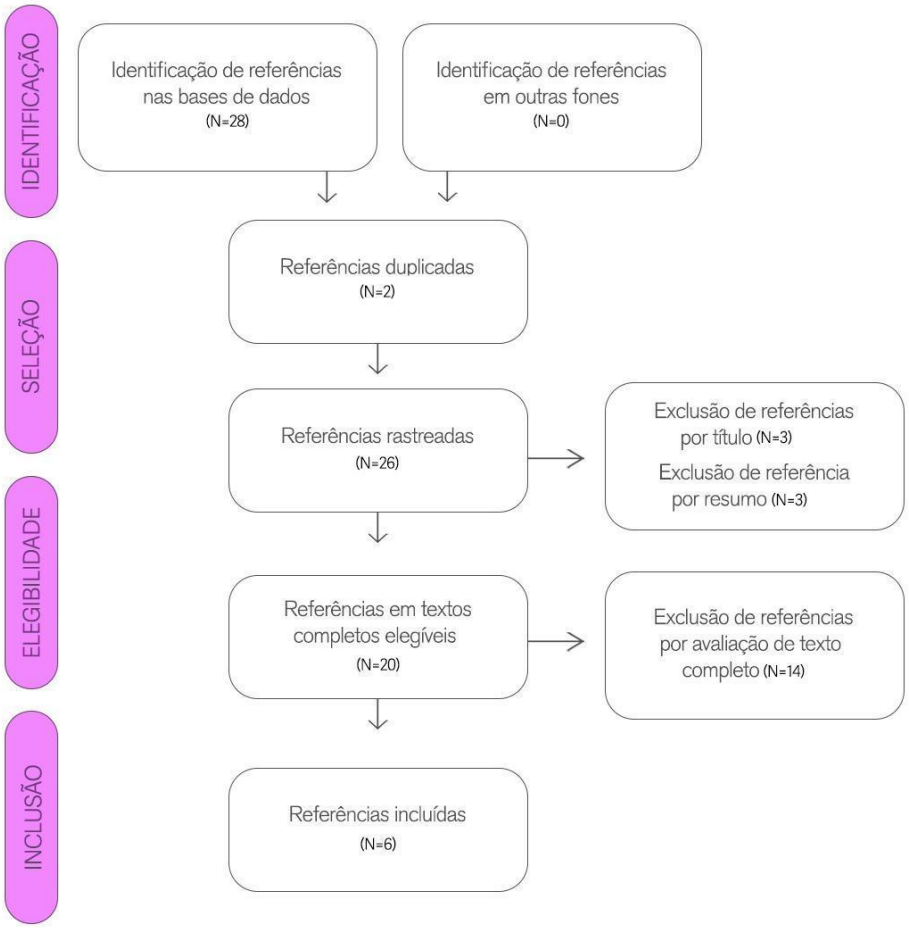
A revisão sistemática foi realizada por meio da busca de artigos nas plataformas "Pubmed" e "Google Acadêmico", com os descritores "*atopic dermatitis"; "monoclonal antibodies"; "JAK inhibitors"*. Inicialmente foram separados 28 artigos. Foram selecionados trabalhos entre os anos de 2014 a 2024, sendo excluídos trabalhos de anos anteriores. Também foram excluídos 2 artigos repetidos. Foram excluídos trabalhos com conflitos de interesse e temática diferente da proposta do trabalho. Foram escolhidos artigos na língua inglesa e

portuguesa. Assim, finalizou-se o trabalho com 6 artigos.

A pesquisa foi realizada por meio da estratégia PICO, tendo: I) a População (P): Pacientes com dermatite atópica, II) Intervenção (I): dermatite atópica, III) Comparação (C): sem grupo de comparação, IV) Contexto (Co): pacientes com dermatite atópica, com sinais clínicos médios a severos fazendo uso de inibidores de Jak, com o objetivo de responder ao questionamento "os inibidores JAK (Janus kinase) auxiliam no tratamento de dermatite atópica?".

A sistematização dos artigos foi realizada a partir da *metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) **(Figura 13.1)**.

Figura 13.1 Sistematização a partir da metodologia PRISMA



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos artigos selecionados, deu-se início à fase de aprofundamento e investigação dos conteúdos, interpretando os resultados de cada autor a partir dos seus pontos em comum e, também, das suas diferenças **(Tabela 13.1** e **Tabela 13.2)**.

Tabela 13.1 Distribuição dos artigos recuperados nas bases de dados.

	Artigo 1	**Artigo 2**	**Artigo 3**	**Artigo 4**	**Artigo 5**	**Artigo 6**
Autor e ano	Chisa Nakashima *et al*, 2021	Novin Nezamololama *et al*, 2020	I-Hsin Huang *et al*, 2022	Alicja Mesjasz *et al*, 2023	Masahiro Kamata *et al*, 2023	Hannah Wood *et al*, 2021
Objetivo	Avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de JAK para tratamento de dermatite atópica	Avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de JAK no tratamento da dermatite atópica moderada a grave.	Analisar o uso de inibidores JAK-STAT em pessoas com dermatite atópica	Rever o uso de inibidores de JAK no tratamento personalizado em pacientes com dermatite atópica	Avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de JAK no tratamento da dermatite atópica moderada a grave.	Verificar a eficácia e segurança dos inibidores de JAK.
Conclusão	Os medicamentos inibidores de Jak apresentam eficácia satisfatória em pacientes atípicos, melhorando a qualidade de vida e diminuindo o prurido severo dos pacientes. Incluindo os medicamentos tópicos e orais (*abrocitinib, baricitinib e upadacitinib*). A pomada *delgocitinib* 0,25% mostrou-se eficaz e segura em pacientes pediátricos.	Os medicamentos inibidores de JAK têm como alvo vias de processos inflamatórios graves, o que faz com que tragam uma melhora de sinais e sintomas em pacientes graves. Ficou comprovado que os inibidores orais de JAK (*abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe*) resultam em melhoras significativas no prurido e diminuição dos sinais clínicos em adolescente e adultos portadores de dermatite atópica grave.	Os inibidores de JAK-STAT estão relacionados à melhora da barreira cutânea e melhora em relação ao prurido. Foi comprovado que medicamentos inibidores de JAK de uso tópico (*ruxolitinibe*) e de uso oral (*upadacitinibe, baricitinibe, abrocitinib*) são seguros e eficazes para o tratamento de dermatite atópica. Mas, ainda deve ser investigada a segurança a longo prazo do medicamento.	Os inibidores de JAK são promissores para os tratamentos futuros, mas ainda não estão totalmente estabelecidos na sociedade, por não ter concluído o estudo. Mas, foi comprovado a eficácia e segurança dos inibidores de JAK em pacientes com dermatite atópica moderada e grave.	Os medicamentos encontram-se na fase 2 e 3 de estudo, porém mostram-se com elevada eficácia e segurança para o tratamento de dermatite atópica. No entanto, apresentam efeitos adversos importantes.	A administração dos medicamentos anti-JAK, tais como *abrocitinin, aricitinib e upadacitinib* apresentaram melhoras significativas dos efeitos colaterais da desative atópica.

Tabela 13.2 Distribuição dos artigos recuperados nas bases de dados.

Inibidor JAKSTAT	**Classificação**	**Via de administração**	**Fase de estudo**	**Efeitos colaterais comuns**	**Doses testadas**
Abrocitnib	Seletivo JAK1	Oral	2	Infecções de trato respiratório superior	100 mg 200 mg

				Cefaleia Náusea Diarreia	Grupo placebo
Baricitinib	Seletivo JAK1 e JAK2	Oral	2	Cefaleia Nasofaringite	2 mg 4 mg Grupo placebo
Upadacitinib	Seletivo JAK1	Oral	2	Infecções de trato respiratório superior	15 mg 30 mg Grupo placebo

Discussão

A dermatite atópica é caracterizada por uma afecção crônica, eczematosa, com prurido severo causado pela disfunção da barreira cutânea da pele e imunidade mediada por TH2 (Nakashima, *et al*, 2021). Os inibidores Janus Kinase (JAK) são medicamentos que têm ação em proteínas no sinal de Janus Kinase promovendo a tradução e ativação de transcrição (JAK-STAT) (Wood, *et al*, 2021). Esses medicamentos têm como principal objetivo inibir a sinalização da via JAK-STAT e minimizar os sinais clínicos da dermatite atópica, em especial o prurido (Wood, *et al*, 2021). Assim, os inibidores Janus Kinase (JAK) escolhidos para o presente trabalho foram o *abrocitinib, baricitinib* e *upadacitinib*.

Abrocitinib

O abrocitinib (PF-04965842) é um inibidor da via JAK 1, o qual foi estudado em dosagens de 100 mg e 200 mg em um período de 12 a 16 semanas em pessoas com idade entre 12 a 75 anos. Enquanto Huang (2022) apresentou o intervalo de 12 a 68 semanas de utilização medicamentosa. Os autores Huang (2022) e Wood (2022) concordam com a eficácia do medicamento em sua dosagem máxima, com melhoras dos sintomas como prurido, da barreira cutânea e do eczema.

A droga foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*), porém na dosagem de 100 mg. Apesar de ser aprovado apenas no doseamento de 100 mg, as principais melhorias relacionadas ao IGA score (*The Investigator Global Assessment*) e ao EASI são relacionados a sua maior dose de 200mg. No entanto, segundo o autor Wood, apresenta-se diferentes percentis de melhora de acordo com as faixas etárias, no IGA em adolescentes de 12 a 17 anos *abrocitinib* de 100 mg demonstrou uma melhora de 44% em 12 semanas, enquanto o de 200 mg uma melhora de 24%. Diferentemente, da faixa etária de 18 a 75 anos no classificado pelo IGA as doses 200 mg demonstram uma maior eficácia de 43,8%, enquanto a de 100 mg de 29,6 %. No escore EASI - 75% na faixa etária de 12 a 75 anos a eficácia é de 70% em todos os pacientes.

Segundo Huang (2022), os principais efeitos adversos são: náusea, inflamações em trato respiratório superior, nasofaringite, herpes zoster, herpes simples e eczema herpético e cefaléia. Tendo, especialmente, os sintomas em trato gastrointestinal associados à dosagem utilizada. Mesjasz (2023) relatou que alguns dos pacientes da pesquisa apresentaram embolia pulmonar, quando fizeram o uso do fármaco em sua maior dosagem (200 mg).

Baricitinib

O *baricitinib* (LY3009104) trata-se de um inibidor de JAK 1 e JAK 2, segundo Mesjasz (2023) um medicamento de primeira geração. O medicamento foi testado nas doses de 1 mg, 2 mg e 4 mg, em um intervalo de 16 a 68 semanas. O medicamento ainda não foi aprovado pelo

FDA (*Food and Drug Administration*), porém foi aprovado pela EMA (*European Medicines Agency*) em 2020. Segundo Nezamololama (2020), a medicação foi testada na faixa etária de 2 a 17 anos.

De acordo com Kamata (2023), o EASI (*Eczema Area and Severity Index*), apresentou melhora de 24,8% na dose de 4 mg, 18,7% na dose de 2 mg e 8,8% na dose placebo, indicando melhora na utilização do inibidor de JAK.

Em contrapartida Kamata (2023), trouxe a melhora do EASI de: 63% na dose de 200 mg, 40% de 100 mg e 12% no grupo placebo, com a utilização do fármaco por 12 semanas. Também apontando a melhora efetiva no prurido nos pacientes. Também segundo Mesjasz (2023), houve uma diminuição do escore de prurido de 36,6% na dose de 4 mg, 29,4% em 2 mg e 12% no placebo. Mostrando assim, a melhora na dermatite e no prurido nos pacientes com dermatite atópica.

Segundo Mesjasz (2023), tendo como principais efeitos adversos a herpes zoster, herpes simples e eczema herpético e o aumento da enzima CPK. Enquanto Kamata (2023) apontou a náusea como principal efeito adverso, com 14,6% na dose de 200 mg, 6,1% de 100 mg e 2% no grupo placebo.

Upadacitinib

O *upadacitinib* (ABT-494) é um inibidor de JAK 1, JAK 2, JAK 3 e TYK2, bloqueando IL-4, IL-13 e IL-31, segundo Mesjasz (2023), estas interleucinas cruciais para os sintomas e sinais clínicos da dermatite atópica. O medicamento é aprovado para uso pelo FDA (2022) e EMA (2021), sendo utilizado nas doses de 7,5 mg, 15 mg e 30 mg, durante intervalo de 16 a 88 semanas. O fármaco foi testado na faixa etária de 12 a 64 anos.

Segundo Mesjasz (2023), o medicamento diminuiu consideravelmente o prurido, de acordo com a escala NRS (*numerical rating scale*). Sendo possível a substituição do *dupilumab* na dose de 300 mg pelo *upadacitinib*.

De acordo com Mesjasz (2023) os principais efeitos adversos são alterações em trato respiratório superior e acne. Sendo a ocorrência de infecções graves incomum e em maior quantidade no grupo placebo.

CONCLUSÃO

Portanto, a presente revisão sistemática conclui que os medicamentos inibidores de JAK apresentam melhora efetiva no controle dos sintomas da dermatite atópica, especialmente no prurido, mostrando-se assim uma excelente ferramenta para a melhoria da qualidade de vida desses pacientes. No entanto destaca-se a importância da continuidade dos estudos em doses e intervalos de administrações diferentes para trazer maior segurança e conforto aos pacientes com dermatite atópica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

HUANG, I.-HSIN *et al*. JAK–STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. Frontiers in immunology, v. 13, p. 1068260, 2022.

MESJASZ, ALICJA *et al*. How to Understand Personalized Medicine in Atopic Dermatitis Nowadays?. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 8, p. 7557, 2023.

NAKASHIMA, CHISA; YANAGIHARA, SHIGETO; OTSUKA, ATSUSHI. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. Allergology International, v. 71, n. 1, p. 40-46, 2022.

KAMATA, MASAHIRO; TADA, YAYOI. Optimal use of Jak inhibitors and biologics for atopic dermatitis on the basis of the current evidence. JID Innovations, v. 3, n. 3, p. 100195, 2023.

NEZAMOLOLAMA, NOVIN *et al*. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. Drugs in Context, v. 9, 2020.

WOOD, HANNAH *et al*. Safety of Janus kinase (JAK) inhibitors in the short-term treatment of atopic dermatitis. International Journal of Dermatology, v. 61, n. 6, p. 746-754, 2022.