



Segurança e eficácia do uso de inibidores de JAK no tratamento da alopecia areata: Uma revisão sistemática

Safety and efficacy of JAK inhibitors in the treatment of alopecia areata: A systematic review

10.56238/isevmjv3n2-026

Recebimento dos originais: 03/04/2024

Aceitação para publicação: 23/04/2024

Alice Borem Camargos

E-mail: aliceborem15@gmail.com

Gabriela Bicalho Cordier

E-mail: gabriela.cordier@hotmail.com

Luna Braga Bello Lisboa

E-mail: luna.medicina@icloud.co

Marco Túlio Andrade Silva

E-mail: mtuliodermato@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão de literatura sobre a segurança e eficácia do uso das medicações inibidoras de JAK no manejo da alopecia areata. **Métodos:** Foi feita uma busca nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS com os descritores *alopecia em áreas* e *inibidores de JAK*. A partir dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados treze artigos dos 287 encontrados. **Resultados:** Os artigos analisados demonstram que uso dos inibidores de JAK, por via oral, resultou em um aumento significativo de respostas terapêuticas favoráveis, em comparação ao grupo controle que recebeu o placebo. Em relação à dosagem terapêutica, foram observados resultados proporcionais à duração do tratamento. No que tange a segurança, os eventos adversos relatados foram, majoritariamente, de caráter leve e controláveis. **Conclusão:** Os artigos levantam a possibilidade de que os inibidores de JAK administrados por via oral possam figurar entre as terapias de maior eficácia para o tratamento da alopecia areata.

Palavras-chave: Alopecia em áreas, Inibidores de JAK, Janus Quinases, Eficiência, Segurança.

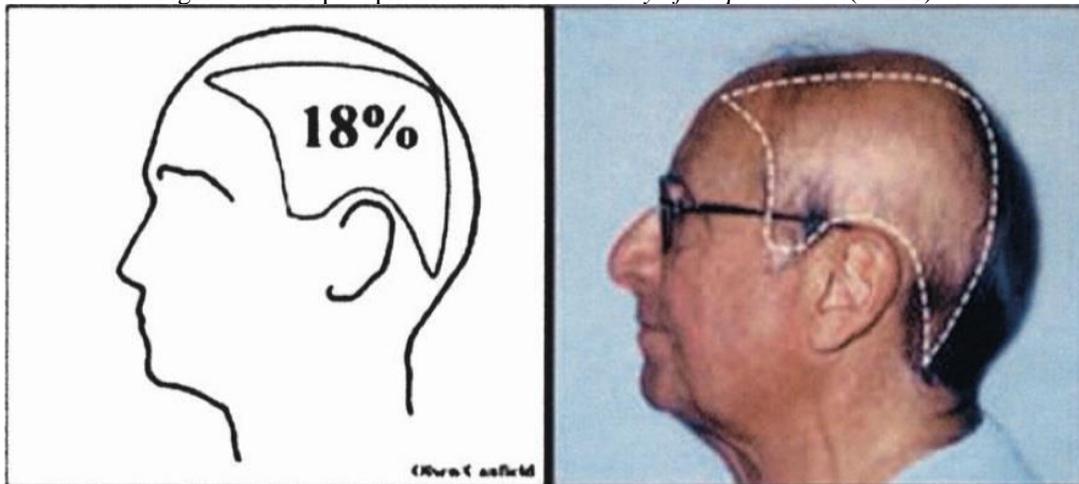
1 INTRODUÇÃO

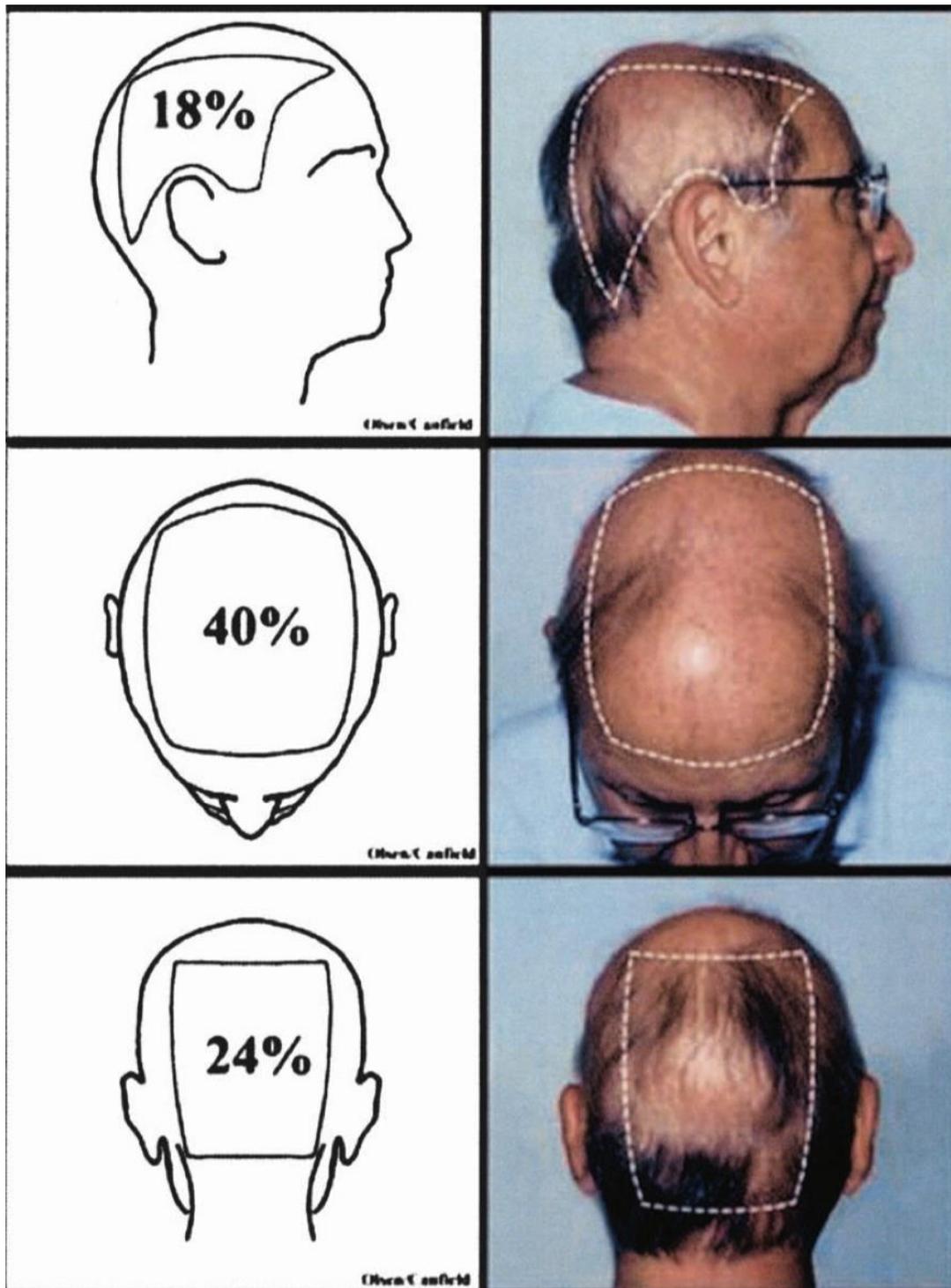
A alopecia areata (AA) é uma doença autoimune crônica e recidivante caracterizada por perda de cabelo sem cicatrizes e preservação do folículo piloso (LIU, *et. al.*, 2023). A AA afeta 2% da população mundial, podendo ser adultas e pediátricas, e, sem predileção por gênero (WINNETTE, *et. al.*, 2022). A AA frequentemente se apresenta como um distúrbio cíclico marcado por períodos imprevisíveis de queda de cabelo e crescimento espontâneo e pode resultar em graus variáveis ou padrões de queda de cabelo (KING, *et. al.*, 2023). A perda de cabelo pode

ser parcial (AA irregular), perda completa de cabelo no couro cabeludo (alopecia totalis) ou perda total de cabelo em todo o corpo (alopecia universalis) (KING, *et. al.*, 2023). Embora os pacientes com AA localizada muitas vezes apresentem resolução espontânea, aqueles com perda moderada de cabelo ou com o fenótipo grave geralmente apresentam uma doença mais recalcitrante, o que pode afetar significativamente sua qualidade de vida (GUTTMAN-YASSKY, *et. al.*, 2021). A condição também está frequentemente associada a um impacto significativo na qualidade de vida relacionada à saúde mental dos pacientes e a efeitos adversos de cunho psicológico, como transtornos de ansiedade e depressão (WINNETTE, *et. al.*, 2022).

Diante do quadro clínico da AA, a escala *Severity of Alopecia Tool* (SALT), em tradução livre “ferramenta para avaliação da gravidade da alopecia”, é um instrumento validado para medir o grau de perda de cabelo e divide o couro cabeludo de um indivíduo em quatro quadrantes: posterior, superior, e laterais esquerdo e direito que representam 24%, 40% e 18% da área de superfície total, respectivamente. A soma das pontuações dos quatro quadrantes fornece uma pontuação SALT geral que varia de 0% (sem perda de cabelo no couro cabeludo) a 100% (perda completa de cabelo no couro cabeludo) (WINNETTE, *et. al.*, 2022).

Figura 1: Exemplo aplicado do escore *Severity of Alopecia Tool* (SALT).





A porcentagem de perda de cabelo em qualquer uma das quatro visualizações (áreas) do couro cabeludo = a porcentagem de perda de cabelo em 3% da área de superfície do couro cabeludo nessa área. A pontuação SALT é, então, igual à soma do percentual de perda de cabelo do couro cabeludo em cada área.

(a) Quadrante lateral esquerdo = $95\% \times 0,18 = 17,1$

(b) Quadrante lateral direito = $90\% \times 0,18 = 16,2$

(c) Quadrante superior = $95\% \times 0,40 = 38$

(d) Quadrante inferior = $55\% \times 0,24 = 13,2$

$a+b+c+d = 17,1 + 38 + 16,2 + 13,2 = 84,5\%$ de queda de cabelo ou escore SALT 84,5.

Fonte: Adaptado de Olsen EA *et. al.*, 2004.



Atualmente, não há cura para a AA e são usados corticosteróides tópicos, intralesionais e sistêmicos, glicirrizina, minoxidil, difenilciclopropenona e agentes sistêmicos como o metotrexato para aliviar AA em pacientes portadores da doença. Além disso, a corticoterapia sistêmica, estratégia mais utilizada na prática clínica, está associada a efeitos colaterais como acne, ganho de peso e distúrbios endócrinos, enquanto a corticoterapia tópica se relaciona a atrofia cutânea importante no local da aplicação. (WEI, *et. al.*, 2023). Estudos recentes mostraram que os medicamentos inibidores enzimáticos de Janus Quinase (JAK) podem bloquear a resposta imunitária mediada por linfócitos T nos folículos capilares, promover a formação de células estaminais dos folículos capilares e desencadear a angiogênese, ambas ocorrendo durante a fase de crescimento capilar. Os inibidores de JAK também podem acelerar a transição dos folículos capilares da fase telógena para a fase anágena. Muitos estudos clínicos demonstraram que o uso de inibidores de JAK para tratar AA alcançaram resultados satisfatórios com um perfil de efeitos colaterais aceitável, por meio da remissão inflamatória local e consequente crescimento de pelos (JABBARI A, *et al.*, 2015; SEDEH, *et. al.*, 2023). Estes inibidores têm como alvo várias citocinas, incluindo IL-2, IL-7, IL-15, IL-21 e IFN- γ , que parecem estar envolvidas na patogênese da AA. Além disso, a via de sinalização JAK/STAT está envolvida no ciclo capilar e é supostamente regulada positivamente nas fases catágena e telógena do ciclo capilar, mas suprimida na fase anágena (SEDEH, *et. al.*, 2023).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso das medicações inibidoras de JAK no manejo da alopecia areata, destacando os aspectos de segurança e eficácia dos medicamentos no tratamento da doença.

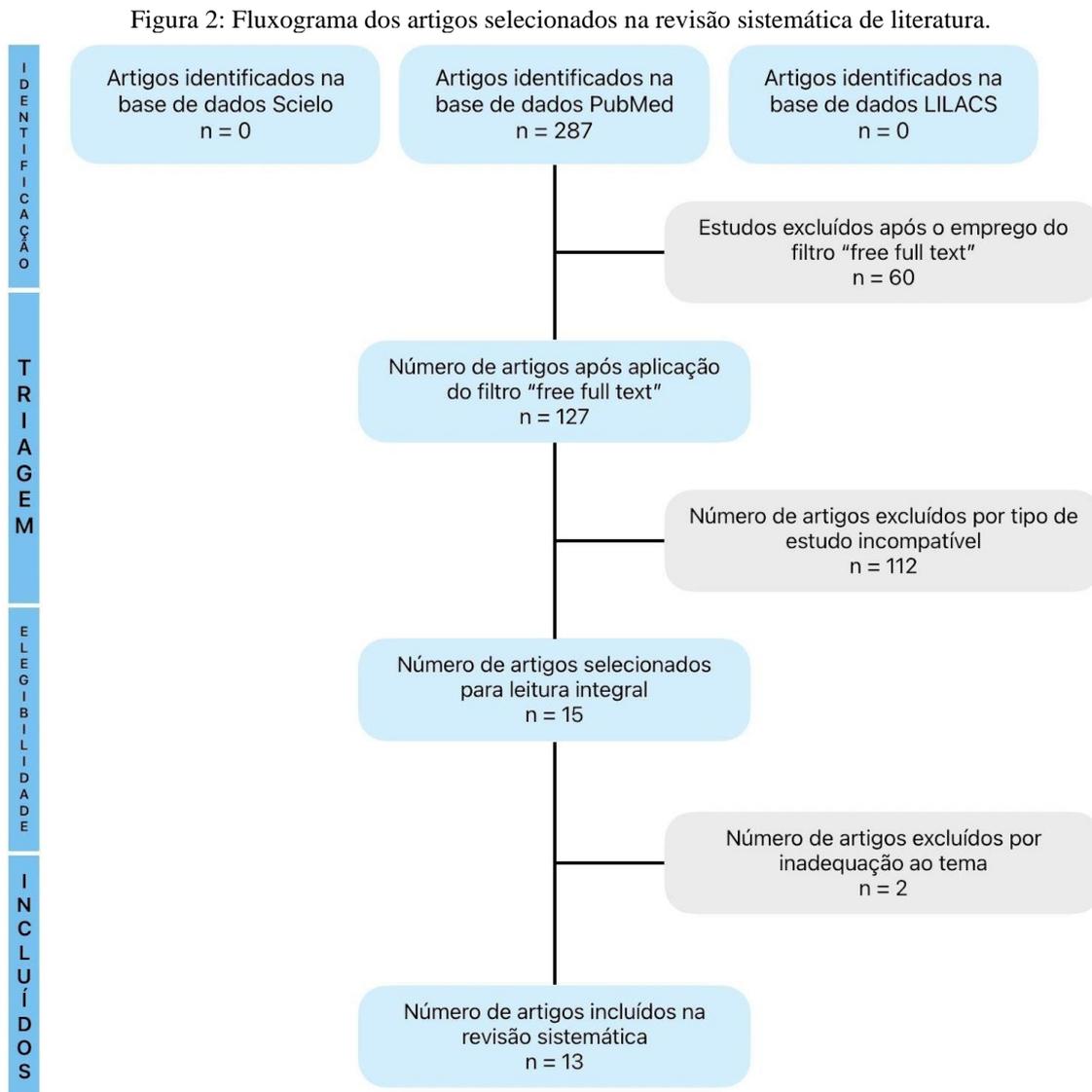
2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados artigos publicados em revistas indexadas, utilizando as plataformas de pesquisa PubMed, Scielo e LILACS, com classificação. A busca foi realizada nos idiomas português, inglês e espanhol, entre os anos de 2013 e 2023, por meio dos descritores “alopecia em áreas” e “inibidores de JAK”.

3 RESULTADOS

Com os descritores alopecia em áreas e inibidores de JAK, não foram encontrados artigos no Scielo e tampouco no LILACS. No PubMed, utilizando o *Medical Subject Headings* (MeSH), foram encontrados 287 artigos. Com a aplicação do filtro “texto completo gratuito” foram excluídos 60 artigos. Dos 127 artigos restantes, foram excluídos 112 artigos que não se

enquadraram em nenhuma das categorias de ensaio clínico, meta-análise ou estudo controlado randomizado. Nenhum artigo foi excluído pelo “ano de publicação”. Depois da leitura integral dos artigos foram mantidos apenas 13 para análise e coleta de dados pelos autores. Esse processo de seleção dos artigos foi ilustrado no seguinte fluxograma:



Fonte: Os autores (2023).

Após as exclusões, foram utilizados, no total, 13 artigos como referencial teórico. A análise destes foi organizada na tabela abaixo:

Tabela 1: Aspectos gerais dos artigos avaliados.

Referência	Tipo de artigo	Resultados e conclusão
GUTTMAN-YASSKY, <i>et. al.</i> , 2021	Ensaio clínico.	Na 24 ^a semana do estudo, tanto o ritlecitinibe quanto o brepocitinibe demonstraram melhora em amostra coletada para biópsia superior a 100% no transcriptoma lesional do couro cabeludo em direção a um perfil não lesional. Na semana 12, as melhorias no tecido do couro cabeludo foram maiores com o brepocitinib do que com o ritlecitinib, entretanto, na semana 24, as melhorias foram maiores com o ritlecitinibe. Tanto para o ritlecitinibe quanto para o brepocitinibe, a melhora nos escores SALT foi positivamente associada à expressão de marcadores TH1 e negativamente associada à expressão de queratinas capilares. Ensaio clínico maiores e de longo prazo são necessários.
JABBARI, <i>et. al.</i> , 2018.	Ensaio clínico.	O uso do tofacitinibe foi instituído em 12 pacientes com AA moderada a grave, dos quais, 11 pacientes completaram o ciclo completo de tratamento com eventos adversos mínimos. Após resposta limitada à dose inicial (5 mg duas vezes ao dia), a dose foi aumentada (10 mg duas vezes ao dia) para indivíduos que não responderam. Oito dos 12 pacientes demonstraram 50% de crescimento capilar, enquanto três pacientes demonstraram <50% do crescimento, conforme o escore SALT. Apenas um paciente não demonstrou crescimento. Os perfis de expressão gênica e pontuações do AASIS correlacionaram-se com a resposta clínica observada, convergindo para um desfecho positivo para o uso da medicação inibidora de JAK no tratamento da AA. Outros estudos são incentivados.
KING, <i>et. al.</i> , 2021.	Ensaio clínico.	O tratamento com brepocitinib e ritlecitinib durante 24 semanas foi eficaz no tratamento da AA e bem tolerado de modo geral, uma vez que foi observado crescimento capilar significativo. Nos pacientes cujo escore SALT basal era 50%+. Ensaio clínico adicionais são necessários para confirmar esses resultados.
KING, <i>et. al.</i> , 2021.	Ensaio clínico.	A eficácia do uso de baricitinib no tratamento da AA na dosagem de 1mg uma vez ao dia se mostrou significativamente menor em relação ao uso de 2mg e 4mg ao dia. Na 36 ^a semana de tratamento a eficácia do uso das dosagens de 2mg (33,3%, p = .016) e 4mg (51,9% p = .001) em relação ao placebo (3,6%) foi significativa. Os resultados convergem, portanto, para uma eficácia e segurança do uso do baricitinib em pacientes com escore SALT 50%+.
KING, <i>et. al.</i> , 2022.	Ensaio clínico.	Foi observado um aumento na eficácia do tratamento dos pacientes portadores de AA com CTP-543 relacionado à dose na semana 24 (9% placebo, 21% 4 mg duas vezes ao dia, 47% 8 mg duas vezes ao dia e 58% 12 mg duas vezes ao dia), com significância estatística versus placebo (P = 0,001) observada para os grupos de 8 mg duas vezes ao dia e 12 mg duas vezes ao dia, com diferenças em relação ao placebo observadas já 12 semanas após o início do tratamento. Os resultados de segurança foram consistentes com os perfis de segurança conhecidos dos inibidores de JAK.
KWON <i>et. al.</i> , 2023.	Ensaio clínico.	A eficácia do uso de baricitinib oral uma vez ao dia, na dose de 2-4mg no tratamento de adultos com AA severa (escore SALT 50%+) sem melhora espontânea se mostrou significativamente eficaz no tratamento contínuo em 52 semanas, com melhora progressiva. A melhora foi maior nos pacientes em uso da dose de 4mg em comparação à dose de 2mg. Os efeitos adversos foram observados em cerca de 58,5%-69,6% dos pacientes em uso e baricitinib oral 2-4mg, sendo a maioria deles leves ou moderados. O estudo confirma o grande potencial de uso do baricitinib no tratamento da AA.



LIU, <i>et. al.</i> , 2023.	Revisão sistemática e meta-análise.	As evidências sugerem que o uso dos inibidores de JAK tiveram sucesso no tratamento e crescimento capilar dos pacientes com AA em comparação com o grupo placebo. O uso oral dos inibidores de JAK se mostrou superior em relação ao uso tópico da medicação da mesma classe. Os efeitos adversos relatados foram semelhantes entre os grupos de tratamento medicamentoso e o grupo placebo, porém outros estudos são necessários para confirmar esse resultado. O uso de inibidores de JAK não foi associado a graus mais severos de AA. Os dados foram extraídos de ensaios controlados e randomizados.
MAO, <i>et. al.</i> , 2023.	Revisão sistemática e meta-análise.	As evidências convergem para um desfecho positivo do uso de inibidores da JAK no tratamento da AA, com melhora significativa no escore SALT. Além disso, o ruxolitinib se mostrou superior ao tofacitinib no tratamento da AA. Os efeitos adversos relatados foram classificados pelos pacientes como “toleráveis”. Estudos adicionais de qualidade são necessários para identificação da melhor dose e droga para otimização terapêutica. Os dados foram extraídos de estudos observacionais e ensaios controlados e randomizados.
SEDEH, <i>et. al.</i> , 2023.	Revisão sistemática e meta-análise.	O resultado primário da revisão sistemática contemplou uma melhora de 30%, 40%, 50%, 75% e 90% no escore SALT (<i>Severity of Alopecia Tool</i>) após o tratamento com inibidor de JAK. Já a meta-análise convergiu para um resultado de eficácia máxima no uso oral de 4 mg de baricitinib uma vez ao dia, enquanto o uso oral de ruxolitinib necessitou uma dose de 12 mg duas vezes ao dia para eficácia máxima no tratamento de alopecia areata (AA) com 50%+ de comprometimento do couro cabeludo. A resposta ao tratamento está diretamente relacionada à dose. São necessários mais estudos para confirmar esses resultados.
TAYLOR, <i>et. al.</i> , 2023.	Ensaio clínico.	A população de baixo risco (menores de 65 anos sem comorbidades) apresentou uma baixa incidência de efeitos adversos advindos do uso da medicação inibidora de JAK (baricitinib). A indicação dermatológica para o uso da medicação também favorece uma menor incidência de efeitos adversos em pacientes de risco (pacientes com 65+ anos, doença aterosclerótica cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensão, tabagismo, colesterol HDL < 40 mg/dL, IMC > 30 kg/m ² , mobilidade reduzida ou histórico de malignidade). Além disso, deve-se considerar os fatores de risco, resposta ao tratamento e individualidades do paciente na escolha do tratamento com o baricitinib. Dados foram coletados de ensaios clínicos de longa duração e contemplou pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, dermatite atópica moderada a grave e alopecia em áreas grave.
WEI, <i>et. al.</i> , 2023.	Meta-análise.	Em termos de eficácia, o uso de baricitinib, ruxolitinib e tofacitinib oral melhoraram significativamente a resposta ao tratamento em comparação ao placebo. O uso oral de baricitinib melhorou significativamente a resposta ao tratamento em comparação ao uso tópico do inibidor da JAK. Em termos de segurança, o tratamento com baricitinib e ruxolitinib oral reduziram significativamente as taxas de efeitos adversos advindos do tratamento em comparação ao tratamento convencional com corticosteróides. Estudos adicionais são necessários para identificação da melhor dose terapêutica. Os dados foram extraídos de estudos prospectivos e retrospectivos e ensaios controlados e randomizados.
WINNETTE, <i>et. al.</i> , 2022.	Ensaio clínico.	A avaliação dos escores AASIS (<i>Alopecia Areata Symptom Impact Scale</i>) e SALT foram similares nos pacientes tratados com ritlecitinib e brepocitinib, com melhora significativa em relação ao grupo placebo na semana 24 de tratamento.

YU, <i>et. al.</i> , 2021.	Revisão sistemática e meta-análise.	Tanto o tofacitinibe oral quanto o ruxolitinibe são eficazes e bem tolerados no tratamento da alopecia areata. Os médicos devem estar cientes da eficácia esperada, dos eventos adversos e da alta taxa de recorrência da AA no uso de inibidores orais de JAK. A análise revelou que a escolha do medicamento, a idade média, a proporção entre os sexos e a proporção do subtipo de alopecia areata não afetaram significativamente a resposta ao tratamento. Os pacientes tratados por mais de seis meses apresentaram maior frequência de alterações laboratoriais em comparação com aqueles tratados por períodos mais curtos (24% contra 7%; P = 0,04). A recorrência da alopecia areata foi observada três meses após a descontinuação do tratamento na maioria dos pacientes (74%).
----------------------------	-------------------------------------	---

Fonte: Os autores (2023).

As variáveis observadas nos estudos foram contempladas na Tabela 2.

Tabela 2: Variáveis observadas nos estudos.

Referência	Droga indicada	Eficácia	Efeitos Adversos
GUTTMAN-YASSKY, <i>et. al.</i> , 2021	Ritlecitinib e Brepocitinib oral	Boa.	Toleráveis
JABBARI, <i>et. al.</i> , 2018	Tofacitinib oral	Boa; Dose dependente.	Toleráveis
KING, <i>et. al.</i> , 2021	Ritlecitinib e Brepocitinib oral	Boa.	Toleráveis
KING, <i>et. al.</i> , 2021	Baricitinib oral	Boa; Dose dependente.	Toleráveis
KING, <i>et. al.</i> , 2022	CTP-543 oral	Boa; Dose dependente.	Toleráveis
KWON <i>et. al.</i> , 2023	Baricitinib oral	Boa; Progressiva; Dose dependente.	Toleráveis
LIU, <i>et. al.</i> , 2023	—*	Boa; Uso oral superior ao uso tópico.	Toleráveis
MAO, <i>et. al.</i> , 2023	Baricitinib e Ruxolitinib oral	Boa; Superior em relação a outras drogas; Dose- dependente.	Toleráveis
SEDEH, <i>et. al.</i> , 2023	Baricitinib e Ruxolitinib oral	Boa; Superior em relação a outras drogas.	Toleráveis
TAYLOR, <i>et. al.</i> , 2023	Baricitinib oral	—*	Toleráveis
WEI, <i>et. al.</i> , 2023	Baricitinib e Ruxolitinib oral	Boa; Superior em relação a outras drogas; Uso oral superior ao uso tópico.	Toleráveis
WINNETTE, <i>et. al.</i> , 2022	Ritlecitinib e Brepocitinib oral	Boa.	—*
YU, <i>et. al.</i> , 2021	Tofacitinib e Ruxolitinib oral	Boa.	Toleráveis

*As variáveis não foram citadas de forma específica nos estudos.

Fonte: Os autores (2023).



4 DISCUSSÃO

A Alopecia Areata (AA) é uma doença autoimune mediada por células T, a qual se manifesta fenotipicamente pela perda de cabelo e, histologicamente, por meio da infiltração de células T ao redor dos folículos capilares. Embora a terapia com medicamentos esteróides tenha sido historicamente a estratégia de tratamento predominante, avanços na compreensão mecanicista das possíveis vias inflamatórias das células T, fez com que um novo alvo surgisse. Nesse sentido, ao descobrir o interferon-gama (IFN-g) como uma citocina patogênica fundamental, a via JAK-STAT emergiu como um novo alvo terapêutico promissor, levando à introdução de inibidores de JAK como uma nova alternativa para o tratamento da Alopecia Areata (WEI, *et. al.*, 2023).

Diversos estudos científicos têm documentado que o uso de baricitinib e ruxolitinib, por via oral, resultou em um aumento significativo de respostas terapêuticas favoráveis, em comparação com o grupo controle que recebeu o placebo. Vale ressaltar que o baricitinibe é um inibidor dual de JAK1/JAK2, devido às suas substancias interações de ligação com ambas as proteínas. Por outro lado, o ruxolitinibe é um inibidor de JAK1/JAK2, capaz de inibir tanto a sinalização das citocinas da família JAK1/JAK3 quanto a sinalização do interferon-gama (IFN-gama) (JAK1/JAK2) (WEI, *et. al.*, 2023).

Além dos medicamentos já mencionados, baricitinib e ruxolitinib, uma variedade de inibidores de JAK estão sendo testados em ensaios clínicos para o tratamento da AA. O estudo conduzido por King, *et. al.*, por exemplo, consistiu em um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, visando a avaliação da eficácia e segurança do ritlecitinibe e brepocitinibe (KING, *et. al.*, 2023). Neste ensaio clínico, foram registradas melhorias substanciais tanto na taxa de resposta favorável quanto na taxa de resposta completa em pacientes submetidos ao tratamento. Outro estudo foi o realizado por Guttman-Yassky *et. al.*, o qual conduziu uma investigação dos biomarcadores associados à Alopecia Areata do couro cabeludo em pacientes que participaram do ensaio clínico (GUTTMAN-YASSKY, *et. al.*, 2021). Essa pesquisa revelou que, embora o brepocitinibe possa exercer uma inibição direta sobre a sinalização do interferon-gama (IFN-gama) por meio da ativação de JAK1/2, o ritlecitinibe pode influenciar indiretamente a produção de IFN-gama, por meio da inibição de quinases pertencentes à família TEC (WEI, *et. al.*, 2023).

No que concerne à dosagem terapêutica, foi observado uma tendência de resultados crescentes com a duração do tratamento nos estudos incluídos. Todavia, é crucial destacar que o aumento da dose de inibidores de JAK pode ocasionar em um aumento de eventos adversos (WEI, *et. al.*, 2023).



Os eventos adversos relatados foram, em grande medida, de caráter leve e relativamente controláveis. Os efeitos indesejados mais comuns abrangeram infecções do trato respiratório superior, cefaleia, erupções cutâneas acneiformes e alterações bioquímicas. Dentre esses, as infecções de natureza leve apresentaram a maior prevalência. É notório que, apesar da seletividade inerente das vias de ação dos diferentes inibidores de JAK, existe uma sobreposição nos seus perfis de segurança. Sendo assim, embora a frequência de eventos adversos graves relacionados aos inibidores de JAK tenha se mostrado baixa em estudos anteriores, recomenda-se que os pacientes com Alopecia Areatata que forem submetidos a esse tratamento realizem uma monitorização regular da função hepática, análises hematológicas completas e outros marcadores laboratoriais ao longo do processo terapêutico." Para finalizar, é importante destacar que os achados relativos à segurança terapêutica revelaram que a incidência de efeitos colaterais se mostrou reduzida nos pacientes que receberam inibidores de JAK por via oral, em comparação com aqueles submetidos à terapia convencional baseada em corticosteroides (WEI, *et. al.*, 2023).

Diante de todo esse contexto, os artigos levantam a possibilidade de que os inibidores de JAK administrados por via oral possam figurar entre as terapias de maior eficácia atualmente para o tratamento da Alopecia Areatata (AA). Esse destaque se torna particularmente relevante ao considerarmos aqueles pacientes em que as abordagens terapêuticas convencionais, como os corticosteróides, demonstraram-se ineficazes (WEI, *et. al.*, 2023).

5 CONCLUSÃO

Através desta revisão da literatura, foi possível realizar uma comparação entre os artigos e analisar os principais medicamentos que estão sendo usados e testados no tratamento da alopecia areata. No que tange à eficácia terapêutica, foi observado que a administração oral de baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib, ritlecitinibe e brepocitinibe mostrou uma notável melhora na resposta ao tratamento, quando comparada ao emprego de um placebo (GUTTMAN-YASSKY, *et. al.*, 2021). É importante destacar, também, que a avaliação dos resultados foi feita principalmente através dos escores AASIS (Alopecia Areatata Symptom Impact Scale) e SALT (Severity of Alopecia Tool).

Ademais, é fundamental enfatizar que a dose e a duração do tratamento são fatores importantes na decisão da escolha do melhor medicamento. Foi demonstrado que o uso oral de baricitinib teve melhor eficácia ao tratamento, quando comparado com a sua aplicação tópica (WEI, *et. al.*, 2023). E a melhora foi significativamente maior nos pacientes em uso da dose de 4mg em comparação à dose de 2mg (KING, *et. al.*, 2021). Em termos de segurança, é notável a redução nas incidências de efeitos adversos associadas à administração oral de baricitinib e



ruxolitinib, quando contrastadas com a abordagem convencional que emprega o uso de corticosteroides (WEI, *et. al.*, 2023).

Para finalizar, são necessários mais estudos prospectivos e comparativos, para confirmar os resultados sobre o tratamento da alopecia areata.



REFERÊNCIAS

- GUTTMAN-YASSKY E, et. al. Ritlecitinib and brepocitinib demonstrate significant improvement in scalp alopecia areata biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Apr;149(4):1318-1328.
- JABBARI A, et. al. An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Tofacitinib in Moderate to Severe Patch-Type Alopecia Areata, Totalis, and Universalis. *J Invest Dermatol.* 2018 Jul;138(7):1539-1545.
- KING B, et. al. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Aug;85(2):379-387.
- KING B, et. al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Oct;85(4):847-853.
- KING B, 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 Aug;87(2):306-313.
- KWON O, et. al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol.* 2023 May;24(3):443-451.
- LIU M, et. al. Janus Kinase Inhibitors for Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2023 Jun 1;6(6):e2320351.
- MAO MQ, et. al. The evaluation of JAK inhibitors on effect and safety in alopecia areata: a systematic review and meta-analysis of 2018 patients. *Front Immunol.* 2023 Jun 2;14:1195858.
- OLSEN EA, et. al. Alopecia areata investigational assessment guidelines - Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Sep;51(3):440-7. doi: 10.1016/j.jaad.2003.09.032.
- SEDEH F, et. al. Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors Used in Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2023 Jan 25;103:adv00855.
- TAYLOR PC, et. al. Baricitinib Safety for Events of Special Interest in Populations at Risk: Analysis from Randomised Trial Data Across Rheumatologic and Dermatologic Indications. *Adv Ther.* 2023 Apr;40(4):1867-1883.
- WEI D, et. al. Efficacy and safety of different JAK inhibitors in the treatment of alopecia areata: a network meta-analysis. *Front Immunol.* 2023 Apr 17;14:1152513. doi: 10.3389/fimmu.2023.1152513.
- WINNETTE R, et. al. Characterizing the relationships between patient-reported outcomes and clinician assessments of alopecia areata in a phase 2a randomized trial of ritlecitinib and brepocitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Apr;36(4):602-609.
- YU DA, et. al. Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021 Sep-Oct;87(5):621-627.