



TOFACITINIBE

Nova terapia promissora para alopecia universal
Inibidor da Janus Kinase

A alopecia areata (AA) é um distúrbio autoimune de perda de cabelo irregular não cicatricial que pode afetar crianças e adultos. As terapias médicas padrão atuais para AA, mais comumente corticosteroides tópicos ou injetados e sensibilização alérgica de contato, não são particularmente eficazes para doenças graves, em particular alopecia total (AT) e alopecia universal (AU). Pesquisas recentes sugeriram a via da Janus quinase (JAK) como alvo para o tratamento. Em 2014, o primeiro caso relatado usando um inibidor de JAK1/3, citrato de tofacitinibe, para o tratamento de alopecia areata foi descrito em um paciente com psoríase em placas concomitante que alcançaram o crescimento completo do cabelo em 8 meses. Desde então, a compreensão científica da alopecia areata continuou a progredir, destacando o papel fundamental que os linfócitos T citotóxicos desempenham na alopecia areata e o potencial de inibição de JAK.

MECANISMO DE AÇÃO

O tofacitinibe é um inibidor seletivo de JAK 1 e JAK3, com seletividade funcional para JAK2, que bloqueia as vias de transdução intracelular após a ligação de uma citocina ao seu receptor. Modula uma via de sinalização que influencia os processos celulares de hematopoiese e a função das células imunes. Os sinais nesta via surgem de interações citocina ou fator de crescimento-receptor na membrana.

Nome Científico
Citrato de Tofacitinibe

Sinônimos

Xeljanz®, Tofacitinib, CP-690550, 3-((3R,4R)-4-methyl-3-(methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile

Fórmula Molecular
C₁₆H₂₀N₆O

Classe Terapêutica
Inibidores da Janus Kinase

Dose usual

5 – 10 mg por via oral duas vezes ao dia.
Tópico : 2% - Uma vez ao dia durante 4 semanas

Indicações

- Alopecia universal;
- Alopecia areata;
- Crescimento de barba;



Farmacam

www.farmacam.com.br

celular. A inibição de JAK impede a fosforilação e ativação de Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição (STATs), que modulam a expressão gênica e outras atividades intracelulares. Como consequência, nenhuma resposta celular é desencadeada e a produção de citocinas é indiretamente suprimida. O tofacitinibe também modula a ação dos interferons e da interleucina-6, diminuindo a liberação de citocinas pelas células T auxiliares tipo 1 e tipo 17, que estão implicadas na patogênese da síndrome do desconforto respiratório agudo. Logo, ao inibir as citocinas JAK 1 e JAK3, o Tofacitinibe ajuda a controlar respostas imunes exacerbadas presentes na alopecia areata.



FARMACOCINÉTICA

www.farmacam.com.br

Absorção

Tmax, oral, comprimido de liberação imediata ou solução oral:
0,5 a 1 hora

Tmax, oral, comprimido de liberação prolongada: 4 horas

Biodisponibilidade oral: 74%

Efeitos do alimento, comprimido de liberação imediata com refeição rica em gordura: Cmax diminuiu 32% e nenhum efeito na AUC

Efeitos dos alimentos, comprimido de liberação prolongada com refeição rica em gordura: Cmax aumentou 19% a 27%, Tmax aumentou aproximadamente 1 hora e nenhum efeito na AUC

Distribuição

Ligação a proteínas: Aproximadamente 40%, principalmente à albumina. Vd, IV: 87 L

Metabolismo

Fígado: 70%, principalmente via CYP3A4

Substrato: CYP3A4 (primário), CYP2C19 (menor)

Excreção

Excreção renal: 30% (65% inalterado)

Eliminação meia-vida

Comprimido ou solução oral de liberação imediata: 3 horas

celular. A inibição de JAK impede a fosforilação e ativação de Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição (STATs), que modulam a expressão gênica e outras atividades intracelulares. Como consequência, nenhuma resposta celular é desencadeada e a produção de citocinas é indiretamente suprimida. O tofacitinibe também modula a ação dos interferons e da interleucina-6, diminuindo a liberação de citocinas pelas células T auxiliares tipo 1 e tipo 17, que estão implicadas na patogênese da síndrome do desconforto respiratório agudo. Logo, ao inibir as citocinas JAK 1 e JAK3, o Tofacitinibe ajuda a controlar respostas imunes exacerbadas presentes na alopecia areata.

ESTUDOS

Tratamento com tofacitinibe em adolescentes com alopecia areata

Atualmente, não há tratamento padronizado para alopecia areata. Numerosos casos bem-sucedidos de uso de tofacitinibe foram relatados; no entanto, não há publicações no México. Neste trabalho, são relatados quatro casos de pacientes mexicanos com AA grave tratados com tofacitinibe oral. Uma série de casos de adolescentes com alopecia grave tratados com tofacitinibe oral.

Os resultados mostraram que quatro pacientes entre 13 e 19 anos com AA foram incluídos. Em todos os casos, o crescimento do cabelo e a diminuição da gravidade da alopecia foram observados após o tratamento com tofacitinibe. Uma resposta intermediária (de 51 a 90%) foi observada em dois pacientes, e uma resposta moderada (de 6 a 50%) nos demais, sem efeitos adversos graves.



www.farmacam.com.br



Figura 1 - Adolescente de 14 anos com alopecia areata: antes do início do tratamento com tofacitinibe (A), evolução aos 3 meses (B) e aos 6 meses de tratamento (C).

As limitações do estudo foram o pequeno tamanho da amostra e a natureza retrospectiva da coleta de dados. Concluiu-se que, tofacitinibe é uma excelente alternativa de tratamento para AA total e universal, refratário a outras terapias.

Eficácia do tofacitinibe no tratamento da alopecia universal em dois pacientes

Dois pacientes com diagnóstico de alopecia universal de longa duração foram prescritos com citrato de tofacitinibe na dose de 5 mg duas vezes ao dia e observados por oito meses. No primeiro paciente, o crescimento da barba foi significativo aos 3 meses de tratamento. Aos 6 meses de tratamento, o crescimento do cabelo era aparente em todo o corpo. Aos 8 meses de tratamento, o cabelo do couro cabeludo continuou a crescer mais e mais espesso. Além disso, cílios e sobrancelhas foram estabelecidos. No segundo paciente, um aumento notável no cabelo do couro cabeludo estava presente apenas 1 mês de tratamento. Aos 4 meses de tratamento, observou-se um crescimento significativo do couro cabeludo, bem como o crescimento dos cílios, sobrancelhas e barba. Recrescimento de pelos axilares e pelos isolados nas pernas foram observados aos 8 meses. Concluiu-se que, nos pacientes, o tofacitinibe aliviou com sucesso a AU na ausência de efeitos colaterais adversos significativos.

A alopecia universalis (AU) é geralmente considerada uma variante da alopecia areata (AA), na qual as opções de tratamento raramente proporcionam resultados satisfatórios. No entanto, o tratamento bem-sucedido de vários casos de AA e suas variantes com inibidores orais da Janus quinase (JAK) foram relatados recentemente. Foi relatado, uma paciente de 23 anos com AU tratada com sucesso com tofacitinibe, um inibidor de JAK-3. A dose inicial de tofacitinibe foi de 5 mg duas vezes ao dia. Após 2 meses de tratamento, observou-se crescimento parcial do cabelo no couro cabeludo e sobrancelhas. Logo após a dose foi aumentada para 10 mg pela manhã e 5 mg à noite. Aos 6 meses de tratamento, houve recrescimento completo do cabelo em todo o corpo. O paciente tolerou bem o tofacitinibe, sem nenhum lado significativo efeitos.



Figura 1- Cabelos faciais e couro cabeludo; a) eb) ao final de 2 meses de terapia (escore SALT = 52); c) ao final de 3 meses de terapia (SALT score = 17); d) ee) em o final de 4,5 meses de terapia (escore SALT = 6); f) eg) ao final de 6 meses de terapia (SALT score = 0).

O estudo conclui que, tofacitinibe surge como uma nova terapia promissora na alopecia universal. Acredita-se que mais estudos são necessários para estabelecer a segurança e confirmar a eficácia do tratamento com tofacitinibe para alopecia universalis.

Tofacitinibe para o tratamento de alopecia areata grave e variantes: um estudo de 90 pacientes

Procurou-se avaliar a segurança e eficácia do inibidor de Janus quinase 1/3, tofacitinibe, em uma série de pacientes por um longo período de tempo. Foi realizado um estudo retrospectivo de pacientes com 18 anos ou mais de idade com alopecia areata com pelo menos 40% de perda de cabelo no couro cabeludo tratados com tofacitinibe. O desfecho primário foi a alteração percentual na pontuação da Ferramenta de Gravidade da Alopecia (SALT) durante o tratamento. Os resultados mostraram que noventa pacientes preencheram os critérios de inclusão. Dos 65 potenciais respondedores à terapia, definidos como aqueles com alopecia totalis ou alopecia universalis com duração do episódio atual da doença de 10 anos ou menos ou alopecia areata, 77% alcançaram uma resposta clínica, com 58% dos pacientes alcançando mais de 50% de mudança na pontuação SALT ao longo de 4 a 18 meses de tratamento.

Os pacientes com AA experimentaram uma alteração percentual maior no escore SALT do que os pacientes com alopecia total ou alopecia universal (81,9% vs 59,0%). O tofacitinibe foi bem tolerado e não houve eventos adversos graves. A natureza retrospectiva dos dados, o número relativamente pequeno de pacientes e a falta de um grupo controle são limitações. Concluiu-se que tofacitinibe deve ser considerado para o tratamento de AA grave, alopecia total e alopecia universal; a resposta à dose de tofacitinibe será melhor definida por ensaios clínicos randomizados.

CONTRAINDICAÇÕES

O uso de tofacitinibe é contraindicado em pacientes com: tuberculose ativa ou inativa, infecção fúngica oportunista, câncer, anemia, diverticulite, problemas hepáticos, doenças reais.

MONITORAMENTO

Não inicie tofacitinibe em pacientes com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a 1.000 células/mm³, contagem de linfócitos inferior a 500 células/mm³ ou nível de Hb inferior a 9 g/dL. Teste para tuberculose latente, triagem para hepatite viral e atualização de imunizações antes de iniciar o tratamento.

PRECAUÇÕES

Gestantes, lactantes e crianças sem indicação médica.

As evidências disponíveis e/ou o consenso de especialistas são inconclusivos ou inadequados para determinar o risco do uso de a Tofacitinibe nessas situações.

INTERAÇÕES

Vacinas de vírus vivos- O uso concomitante de Tofacitinibe e Vacinas de vírus vivos pode resultar em redução da eficácia da imunização.

Fluconazol- O uso concomitante de Fluconazol e Tofacitinibe pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de tofacitinibe.

EFEITOS COLATERAIS

Metabólico endócrino: Aumento do nível de HDL (10% a 12%), Aumento do colesterol de lipoproteína de baixa densidade VLDL (15% a 19%)

Neurológico: dor de cabeça (3,4% a 9%)

Renal: doença infecciosa do trato urinário (2%)

Respiratório: Nasofaringite (2,8% a 14%), Infecção respiratória superior (3,8% a 6%)

REFERÊNCIAS

- Fabricante/fornecedor, 2022. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(5):850-6. Review. Iorizzo M, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia: an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. Am J Clin Dermatol. 2019;20(3):379-90. Review. Ocampo-Garza J, Griggs J, Tosti A. New drugs under investigation for the treatment of alopecias. Expert Opin Investig Drugs. 2019;28(3):275-84. Review. Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. J Dermatolog Treat. 2019;30(7):648-58. Review. Craiglow BG. Topical tofacitinib solution for the treatment of alopecia areata affecting eyelashes. JAAD Case Rep. 2018;4(10):988-9. Scheinberg M, de Lucena Couto Océa RA, Cruz BA, Ferreira SB. Brazilian Experience of the treatment of Alopecia Universalis with the Novel Antirheumatic Therapy Tofacitinib: a case series. Rheumatol Ther. 2017; 4(2):503-8. Jaller JA, Jaller JJ, Jaller AM, Jaller-Char JJ, Ferreira SB, Ferreira R, et al. Recovery of nail dystrophy potential new therapeutic indication of tofacitinib. Clin Rheumatol. 2017;36(4):971-3. Ferreira SB, Scheinberg M, Steiner D, Steiner T, Bedin GL, Ferreira RB. Remarkable improvement of nail changes in alopecia areata universalis with 10 months of treatment with tofacitinib: a case report. Case Rep Dermatol. 2016;8(3):262-6. Scheinberg M, Ferreira SB. Reversal of alopecia universalis by tofacitinib: a case report. Ann Intern Med. 2016;165(10):750-1. BAYART CB, et al. Topical Janus Kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. Journal of the American Academy of Dermatology, 2017; 77(1): 167-170. 2. BLUME-PEYTAU U, VOGT A. Translational Positioning of Janus Kinase (JAK) Inhibitors in Alopecia Areata. EBioMedicine, 2015; 22(4):282-283. 3. CIECHANOWICZ P, et al. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. J Dermatolog Treat, 2019; 30(7):648-658. 4. COLEMAN E. Types and treatment of hair loss in men and women. Plastic Surgical Nursing. 2020;40(1):6-19. 5. CROWLEY EL, et al. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Alopecia Areata: A Review of the Literature. J Cutan Med Surg, 2019;23(3):289-297. 6. DAINICHI T, KABASHIMA K. Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? Journal of Dermatological Science, 2017; 86(1): 3-12. 7. DAMSKY W, KING BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. Journal of the American Academy of Dermatology, 2017; 76(4): 736-744. 8. DEEB M, BEACH RA. A Case of Topical Ruxolitinib Treatment Failure in Alopecia Areata. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 2017; 21(6): 562-563. 9. DELGADO QUIÑONES EG, CASTRO GONZÁLEZ E, NAVA ARCEO R. Alopecia areata universal. Revista Cubana de Medicina General Integral, 2017;33(4):10-16. 10. DE OLIVEIRA AB, et al. The role of Janus Kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata: A systematic review. Dermatologic Therapy. 2019;32: e13053. 11. GILHAR A, et al. JAK inhibitors and alopecia areata. The Lancet, 2019; 393(10169): 318-319. 12. GUPTA AK, et al. Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology, 2016; 30(8): 1373-1378. 13. IBRAHIM O, et al. Treatment of Alopecia Areata With Tofacitinib. JAMA Dermatol. 2017;153(6):600-602. 14. ISMAIL FF, SINCLAIR R. JAK inhibition in the treatment of alopecia areata - a promising new dawn? Expert Rev Clin Pharmacol, 2020; 13(1):43-51. 15. JABBARI A, et al. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. EBioMedicine 2015; 2:351-355. 16. KENNEDY CRISPIN M, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. JCI Insight, 2016; 1(15). 17.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-9480



vendas@farmacam.com.br



WhatsApp (21) 2604-7350



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam