



ISSN 2674-8169



Qualis B3
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Inibidores de JAK no tratamento do vitiligo: avanços, evidências clínicas e perspectivas futuras

Ana Julia Machado¹; Marcela Maschio Seabra²; Isabela Campos Rabelo³; Maria Victória Quaresma⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n8p866-885>

Artigo recebido em 17 de Julho e publicado em 17 de Agosto de 2026

REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: O vitiligo é uma doença autoimune crônica caracterizada pela destruição seletiva dos melanócitos, resultando em áreas de despigmentação cutânea. Sua fisiopatologia envolve interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, com destaque para a via IFN- γ /JAK/STAT, que perpetua a inflamação e dificulta a repigmentação. **Objetivo:** Revisar a fisiopatologia do vitiligo relacionada à via JAK/STAT, discutir as evidências clínicas dos inibidores de Janus quinase (JAKis), com ênfase no ritlecitinibe, e compará-los às terapias convencionais, identificando lacunas e perspectivas futuras. **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, baseada na análise de estudos publicados entre 2015 e 2025, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que abordam a relação entre vitiligo, a via JAK/STAT e o uso de inibidores de JAK. **Resultados:** Os estudos analisados demonstram que os inibidores de JAK apresentam eficácia significativa na repigmentação, especialmente em lesões faciais. O ritlecitinibe, seletivo para JAK3, mostrou resposta clínica relevante a partir da 12ª semana de uso, com perfil de segurança favorável. A associação com fototerapia NB-UVB potencializa os resultados terapêuticos. Entretanto, limitações como amostras reduzidas, curto tempo de seguimento e ausência de dados de longo prazo ainda restringem a generalização dos achados. **Conclusão:** Os JAKis representam uma alternativa terapêutica promissora no tratamento do vitiligo, atuando diretamente na via central da doença. Apesar dos resultados encorajadores, são necessários estudos mais robustos e de longo prazo para confirmar sua segurança, eficácia sustentada e viabilidade de uso em larga escala.

Palavras-chave: Vitiligo; Inibidores De Janus Quinase; Via JAK/STAT.

JAK Inhibitors in the Treatment of Vitiligo: Advances, Clinical Evidence, and Future Perspectives

ABSTRACT

Introduction: Vitiligo is a chronic autoimmune disease characterized by the selective destruction of melanocytes, resulting in areas of skin depigmentation. Its pathophysiology involves interactions between genetic, immunological, and environmental factors, with emphasis on the IFN- γ /JAK/STAT pathway, which perpetuates inflammation and impairs repigmentation. **Objective:** To review the pathophysiology of vitiligo related to the JAK/STAT pathway, discuss the clinical evidence of Janus kinase inhibitors (JAKis), with emphasis on ritlecitinib, and compare them with conventional therapies, identifying gaps and future perspectives. **Material and Methods:** This study consists of a narrative literature review based on the analysis of studies published between 2015 and 2025, including clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses addressing the relationship between vitiligo, the JAK/STAT pathway, and the use of JAK inhibitors. **Results:** The analyzed studies demonstrate that JAK inhibitors show significant efficacy in repigmentation, especially in facial lesions. Ritlecitinib, a selective JAK3 inhibitor, showed a clinically relevant response from the 12th week of treatment, with a favorable safety profile. The combination with NB-UVB phototherapy enhances therapeutic outcomes. However, limitations such as small sample sizes, short follow-up periods, and lack of long-term data still restrict the generalization of findings. **Conclusion:** JAK inhibitors represent a promising therapeutic alternative for vitiligo treatment, acting directly on the central pathway of the disease. Despite encouraging results, further robust and long-term studies are needed to confirm their safety, sustained efficacy, and feasibility for widespread clinical use.

Keywords: Vitiligo; Janus Kinase Inhibitors; JAK/STAT Pathway.

Instituição afiliada

- Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP). Guarujá, São Paulo, Brasil.
- Universidade Paulista (UNIP). Sorocaba, São Paulo, Brasil.

Autor correspondente: Nome do autor que submeteu o artigo [email do autor@gmail.com](mailto:email_do_autor@gmail.com)

ANA JULIA MACHADO: ana.machado922@aluno.unip.br

MARCELA MASCHIO SEABRA: marcela.seabra@sou.unaerp.edu.br

ISABELA CAMPOS RABELO: isabela.rabelo@sou.unaerp.edu.br

MARIA VICTORIA QUARESMA: maria.quaresma@hc.fm.usp.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença autoimune crônica caracterizada pela destruição seletiva dos melanócitos na epiderme, resultando em áreas de despigmentação cutânea que podem acometer diferentes regiões do corpo, tanto em áreas expostas quanto não expostas ao sol. Essa condição afeta aproximadamente 0,5% a 2% da população mundial, independentemente de idade, sexo ou etnia, e está associada a um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, devido às alterações estéticas e ao estigma social frequentemente relacionados às lesões (Sahoo et al., 2021; Jin et al., 2021).

A etiologia do vitiligo é multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre predisposição genética, fatores imunológicos e ambientais, que culminam na ativação de respostas autoimunes direcionadas contra os melanócitos. Estudos recentes destacam o papel central dos linfócitos T CD8+ na destruição melanocítica, que reconhecem antígenos específicos dos melanócitos e promovem a liberação de citocinas pró-inflamatórias, além de induzir estresse oxidativo e apoptose celular, perpetuando um ciclo de inflamação crônica que dificulta a repigmentação espontânea (Sahoo et al., 2021; Jin et al., 2021).

Nesse contexto, a via de sinalização JAK/STAT emergiu como um componente fundamental na mediação da resposta imune, especialmente através da ação do interferon-gama (IFN- γ), que ativa a cascata JAK1/JAK2 e STAT1, promovendo a expressão de quimiocinas como CXCL9 e CXCL10, que recrutam e ativam ainda mais linfócitos T CD8+ na pele afetada (Perez-Bootello et al., 2021). A compreensão desses mecanismos abriu novas perspectivas terapêuticas, com o desenvolvimento de inibidores de Janus quinase (JAKis) que modulam essa via, oferecendo alternativas promissoras para o tratamento do vitiligo

MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa de literatura, elaborada com o objetivo de reunir e discutir as evidências mais recentes acerca da fisiopatologia do vitiligo mediada pela via JAK/STAT e das aplicações clínicas dos inibidores de Janus quinase (JAKis) como alternativa terapêutica.

A busca bibliográfica foi realizada entre julho e setembro de 2025 nas bases de dados

PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, escolhidas por sua relevância em publicações médicas nacionais e internacionais. Foram utilizados descritores em português e inglês e espanhol combinados de forma isolada e cruzada: *vitiligo*, *JAK/STAT pathway*, *Janus kinase inhibitors*, *ruxolitinib*, *tofacitinib*, *baricitinib*, *ritlecitinib*, *CXCL10* e *repigmentation therapy*.

No total, foram inicialmente identificados 1.544 artigos. A seleção foi conduzida em duas etapas:

1. Leitura de títulos e resumos, para avaliar a pertinência dos estudos em relação ao tema central;
2. Análise completa dos textos elegíveis, com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Foram incluídos artigos que atendessem aos seguintes critérios:(a) publicações entre 2015 e 2025;(b) ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises;(c) trabalhos que abordassem especificamente a relação entre vitiligo, a via JAK/STAT e/ou o uso de inibidores de JAK;(d) textos disponíveis em português, inglês ou espanhol. Excluíram-se:(a) artigos duplicados;(b) relatos de caso e séries de casos; (c) estudos exclusivamente experimentais em modelos animais.

REVISÃO DE LITERATURA

1.1. *Fisiopatologia do vitiligo e papel da via JAK/STAT*

Estudos demonstram que indivíduos com predisposição genética, incluindo variantes em genes relacionados à imunidade, como HLA e NLRP1, apresentam maior risco de desenvolver vitiligo, sugerindo que a ativação de respostas autoimunes é parcialmente determinada pelo perfil genético do paciente (Sahoo et al., 2021; Jin et al., 2021)

O papel da resposta imunológica mediada por linfócitos T CD8⁺ é central na patogênese do vitiligo. Esses linfócitos reconhecem antígenos melanocíticos específicos, desencadeando a liberação de citocinas pró-inflamatórias e promovendo a citotoxicidade direta contra os melanócitos. Esse processo envolve tanto a indução de apoptose quanto a produção de espécies reativas de oxigênio, que aumentam o estresse oxidativo local e comprometem a

capacidade de regeneração celular. A ativação contínua desses linfócitos perpetua a inflamação, criando um ciclo de destruição melanocítica que dificulta a repigmentação espontânea (Sahoo et al., 2021; Jin et al., 2021)

Entre os mecanismos imunológicos estudados, destaca-se a via IFN- γ /JAK/STAT, considerada crucial para o recrutamento e ativação de linfócitos T CD8+ na epiderme afetada. O interferon-gama (IFN- γ) produzido por linfócitos T efetores se liga a receptores de membrana nos queratinócitos e melanócitos, ativando JAK1 e JAK2. Essas quinases fosforilam STAT1, que se transloca para o núcleo, promovendo a expressão de quimiocinas CXCL9 e CXCL10. Essas quimiocinas recrutam mais linfócitos T CD8+, ampliando a destruição melanocítica e estabelecendo um ciclo de retroalimentação inflamatória que mantém a doença ativa (Sahoo et al., 2021; Jin et al., 2021; Perez-Bootello et al., 2021).

Além disso, a ativação crônica da via JAK/STAT cria um microambiente epidérmico desfavorável à sobrevivência e regeneração dos melanócitos. Esse ambiente inflamatório é caracterizado por altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo aumentado e disfunção do nicho folicular, que compromete a migração e

proliferação de melanócitos a partir do folículo piloso. A manutenção desse microambiente explica por que a repigmentação espontânea é rara, especialmente em áreas acrais, reforçando a necessidade de terapias que modulam essa via imunológica (Sahoo et al., 2021; Jin et al., 2021).

1.2. Inibidores de JAK como nova abordagem terapêutica

Os inibidores de JAK (JAKis) são medicamentos que bloqueiam seletivamente as quinases JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, interrompendo a sinalização de citocinas pró- inflamatórias como IFN- γ , IL-2, IL-15 e IL-21, essenciais para a ativação e manutenção dos linfócitos T (Mohammed et al., 2025).

O ruxolitinibe, inibidor preferencial de JAK1/2, tem demonstrado eficácia em ensaios clínicos de fase 3, promovendo repigmentação principalmente em regiões faciais, onde há maior concentração de folículos pilosos. A ação do ruxolitinibe não é direta sobre a melanogênese, mas sim na modulação do microambiente inflamatório, tornando a pele mais permissiva para a migração e proliferação dos melanócitos (Mohammed et al., 2025).

O ruxolitinibe, inibidor preferencial de JAK1/2, tem demonstrado eficácia em ensaios clínicos de fase 3, promovendo repigmentação principalmente em regiões faciais, onde há maior concentração de folículos pilosos. A ação do ruxolitinibe não é direta sobre a melanogênese, mas sim na modulação do microambiente inflamatório, tornando a pele mais permissiva para a migração e proliferação dos melanócitos (Mohammed et al., 2025).

O tofacitinibe (JAK1/3) também apresenta benefícios clínicos, mas, em muitos casos, sua eficácia depende da fototerapia NB-UVB associada, que estimula os melanócitos a se proliferarem e migrarem a partir dos folículos pilosos. A combinação com JAKis cria um ambiente imunologicamente permissivo, aumentando a chance de repigmentação (Liu et al., 2025).

Outros inibidores, como o baricitinibe (JAK1/2), também mostraram resultados promissores em pacientes com vitiligo refratário, embora os estudos ainda sejam limitados. O uso tópico de JAKis, especialmente o ruxolitinibe em creme, reduz os efeitos adversos sistêmicos e já foi aprovado para vitiligo não segmentar em alguns países (Tavoletti et al., 2023).

O Janus kinase 3 (JAK3) é uma tirosina-quinase não receptora que desempenha um papel essencial na regulação do sistema imunológico, pois está diretamente associada à cadeia γ presente nos receptores de interleucinas como IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Diferente de JAK1 e JAK2, que participam principalmente da mediação da inflamação e da resposta autoimune, o JAK3 é fundamental para a diferenciação, proliferação e sobrevivência de linfócitos T e células NK, sendo, portanto, indispensável para a homeostase da imunidade adaptativa. A inibição farmacológica dessa quinase pode resultar em um efeito imunossupressor mais profundo, reduzindo a capacidade de defesa contra infecções e comprometendo a vigilância antitumoral, o que explica por que os inibidores seletivos de JAK utilizados no tratamento do vitiligo, como o ruxolitinibe ou o deuruxolitinibe, tendem a evitar o bloqueio direto do JAK3 (King et al., 2024).

1.3. *Evidências clínicas sobre o ritlecitinibe*

O ritlecitinibe é um inibidor oral seletivo de JAK3 e da família de quinases Tec, que desempenham papel crítico na sinalização de receptores de citocinas dependentes da cadeia γ comum, como IL-2, IL-15 e IL-21, fundamentais para a ativação, proliferação e manutenção de linfócitos T CD8+ e células NK (Ezzedine et al., 2022). Ao bloquear especificamente JAK3, o ritlecitinibe interfere na expansão de linfócitos citotóxicos e na produção de citocinas pró-inflamatórias sem inibir amplamente outras vias JAK/STAT, o que pode reduzir efeitos adversos sistêmicos observados em inibidores menos seletivos, como ruxolitinibe e tofacitinibe. (Ezzedine et al., 2022)

Ensaio clínico de fase 2b demonstraram que pacientes com vitiligo não segmentar ativo, especialmente nas regiões faciais e acrais, apresentaram repigmentação clinicamente relevante, com início dos efeitos perceptíveis já a partir da 12ª semana de tratamento. A maior densidade de folículos pilosos faciais proporciona um reservatório abundante de melanócitos, explicando a resposta mais rápida e robusta nessas áreas. Além disso, observou-se que lesões de longa duração ou localizadas em extremidades podem apresentar resposta mais lenta, reforçando a importância da distribuição anatômica na eficácia do tratamento. (Ezzedine et al., 2022)

O perfil de segurança do ritlecitinibe foi considerado favorável: os efeitos adversos mais frequentes foram leves a moderados, incluindo acne, cefaleia, nasofaringite e irritação gastrointestinal, sem relatos de eventos graves durante o período de estudo. Esse achado sugere que a seletividade para JAK3 permite modulação imunológica eficaz com menor impacto sistêmico. Entretanto, devido ao período limitado de seguimento dos ensaios, ainda há lacunas quanto à segurança a longo prazo, incluindo risco de infecções oportunistas, neoplasias e alterações hematológicas, aspectos já documentados em estudos de JAKis sistêmicos em outras doenças autoimunes (Samuel et al., 2023).

Estudos com o povorcitinibe, inibidor seletivo de JAK1, também demonstraram repigmentação significativa, evidenciando que diferentes padrões de seletividade dentro da família JAK podem modular tanto a eficácia quanto o perfil de segurança. Enquanto a inibição de JAK1 interfere principalmente na sinalização mediada por IFN- γ e IL-6, a inibição de JAK3 afeta citocinas dependentes da cadeia γ comum, o que pode explicar variações na resposta clínica e nos efeitos adversos entre as drogas (Pandya et al., 2025).

Esses dados indicam que a escolha do inibidor de JAK para tratamento do vitiligo pode ser personalizada, considerando a seletividade do fármaco, localização das lesões, extensão da doença e tolerabilidade individual. Além disso, há potencial para estratégias combinadas, como a associação com fototerapia NB-UVB, para potencializar a repigmentação, uma vez que a inibição imunológica pelo ritlecitinibe cria um microambiente permissivo para a migração e proliferação dos melanócitos estimulados pela luz ultravioleta. (Ezzedine et al., 2022)

1.4. Comparação com outras terapias

As terapias convencionais para vitiligo, como corticosteroides tópicos e inibidores de calcineurina (pimecrolimo e tacrolimo), atuam principalmente na supressão da inflamação local, inibindo a ativação de linfócitos T e a produção de citocinas pró- inflamatórias. No entanto, sua eficácia é limitada, especialmente em formas extensas ou de longa duração, devido à incapacidade de interferir no ciclo contínuo de destruição melanocítica mediado pelo eixo IFN- γ /JAK/STAT. Além disso, esses tratamentos apresentam alta taxa de recidiva após a suspensão, o que evidencia que não modificam o microambiente imunológico desfavorável que impede a regeneração dos melanócitos (Mohammed et al., 2025).

A fototerapia com NB-UVB é considerada padrão-ouro entre as opções não sistêmicas. Seu mecanismo de ação envolve a estimulação direta da proliferação dos melanócitos nos folículos pilosos, migração epidérmica e indução de fatores de crescimento melanocítico, além de efeitos imunomoduladores locais que reduzem a atividade dos linfócitos T CD8⁺ (Mohammed et al., 2025). Apesar disso, a necessidade de sessões frequentes (2–3 vezes por semana) e adesão prolongada ao tratamento limita a aplicabilidade clínica, dificuldades logísticas e reduzindo a eficácia prática da terapia.

Os inibidores de JAK, quando aplicados topicamente, como o ruxolitinibe em creme, apresentam um perfil inovador: eles bloqueiam seletivamente a via JAK/STAT, interrompendo a sinalização de IFN- γ e citocinas associadas à ativação de linfócitos T, o que permite criar um microambiente imunologicamente permissivo para a repigmentação. Ensaios clínicos de fase 3 demonstraram que 30–40% dos pacientes atingem repigmentação facial $\geq 75\%$ após 12 meses de uso, resultado superior ao observado com terapias convencionais (Rosmarin et al., 2022).

A associação entre JAKis e NB-UVB potencializa os efeitos de ambos: enquanto os JAKis reduzem a inflamação e bloqueiam a destruição contínua de melanócitos, a fototerapia estimula a proliferação, migração e diferenciação dos melanócitos a partir do folículo piloso, acelerando e potencializando a repigmentação. Esse efeito sinérgico é especialmente relevante em áreas acraís ou em pacientes com vitiligo de longa duração, nos quais a regeneração espontânea é limitada. (Liu et al., 2025)

1.5. Limitações dos estudos e lacunas

Apesar das contribuições observadas, os estudos apresentam algumas limitações importantes: Os avanços recentes no entendimento e tratamento do vitiligo com inibidores de JAK, os estudos clínicos apresentam limitações significativas, que devem ser consideradas ao interpretar os resultados e ao propor estratégias terapêuticas (Samuel et al., 2023; Mohammed et al., 2025).

Amostras pequenas e predominância de casos: a maioria dos ensaios clínicos incluiu um número limitado de participantes, frequentemente com lesões faciais ou localizadas, de curta duração. Essa restrição compromete a generalização dos resultados para pacientes com vitiligo extenso, segmentar ou de longa duração, que

podem apresentar menor densidade de folículos pilosos funcionais e menor capacidade de repigmentação. Além disso, a heterogeneidade genética e imunológica entre os pacientes pode influenciar significativamente a resposta aos JAKis, mas estudos com amostras pequenas não permitem análise robusta de subgrupos (Mohammed et al., 2025).

Período de seguimento curto: a duração dos estudos, geralmente de até 52 semanas, é insuficiente para avaliar a manutenção da repigmentação após a suspensão do tratamento. O vitiligo é uma doença crônica com risco de recidiva elevado; portanto, dados de longo prazo são essenciais para entender se os JAKis proporcionam remissão sustentada ou apenas efeito temporário durante o uso contínuo do fármaco. Essa limitação impede conclusões definitivas sobre protocolos de tratamento, duração ideal da terapia e estratégias de manutenção (Samuel et al., 2023).

Ausência de biomarcadores preditivos de resposta: até o momento, não existem marcadores clínicos, imunológicos ou genéticos que possam identificar quais pacientes têm maior probabilidade de responder aos JAKis. A presença de CXCL10 elevada, perfil de linfócitos T CD8+ ativados ou expressão específica de JAKs nos queratinócitos e melanócitos poderia, teoricamente, orientar a seleção terapêutica, mas tais biomarcadores ainda não foram validados em ensaios clínicos. A falta desses indicadores limita a individualização da terapia, podendo levar a tratamentos prolongados desnecessários ou ineficazes, com aumento de custos e risco de efeitos adversos (Mohammed et al., 2025).

Segurança a longo prazo ainda incerta: embora os estudos relatassem eventos adversos leves a moderados, como acne, nasofaringite e cefaleia, os efeitos sistêmicos de longo prazo ainda não estão totalmente esclarecidos. Experiências com JAKis em outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide e alopecia areata, indicam potencial aumento de risco para infecções graves, eventos trombóticos e neoplasias, especialmente em uso prolongado ou em pacientes com comorbidades. A extrapolação desses riscos para pacientes com vitiligo é prudente, pois embora a dosagem possa ser menor, a terapia crônica ainda apresenta incertezas de segurança (Samuel et al., 2023).

Custo elevado e barreiras regulatórias: além dos aspectos clínicos, fatores socioeconômicos limitam a aplicabilidade dos JAKis. O alto custo dos medicamentos, associado à necessidade de monitoramento laboratorial periódico (hemograma, função hepática e renal), dificulta o acesso em países em desenvolvimento e em sistemas de saúde com recursos limitados. Além disso, nem todos os países aprovaram formalmente o uso de JAKis para vitiligo, criando barreiras legais e logísticas que restringem seu uso clínico (Mohammed et al., 2025).

RESULTADOS

A busca bibliográfica resultou inicialmente em 1.544 publicações. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, 14 estudos foram selecionados para compor a presente revisão. Esses estudos incluíram ensaios clínicos de fase 2 e 3, revisões sistemáticas e meta-análises publicadas entre 2015 e 2025, com foco em vitiligo não segmentar ativo.

Observou-se predominância de estudos envolvendo pacientes com lesões faciais e doença de duração inferior a cinco anos. A maior parte das evidências disponíveis refere-se ao uso de inibidores de JAK por via tópica ou oral, com diferentes padrões de seletividade farmacológica. (Quadro 1).

Os ensaios clínicos de fase 3 com ruxolitinibe tópico demonstraram taxas expressivas de repigmentação facial após 52 semanas de tratamento, configurando um dos conjuntos de evidência mais robustos entre os JAKis analisados. Resultados clínicos relevantes também foram observados com o ritlecitinibe oral em estudos de fase 2b, com início de resposta perceptível a partir da 12ª semana de uso, especialmente em áreas faciais e acrais.

O tofacitinibe e o baricitinibe apresentaram resultados promissores, embora com menor número de estudos controlados. Em diversos casos, a resposta terapêutica mostrou-se significativamente superior quando associada à fototerapia NB-UVB, sugerindo efeito sinérgico entre modulação imunológica e estímulo melanocítico.

No que se refere à segurança, os eventos adversos relatados foram predominantemente leves a moderados, incluindo acne, cefaleia, nasofaringite e irritação gastrointestinal. Não foram observados, nos períodos analisados, eventos graves diretamente atribuídos aos fármacos nos estudos específicos de vitiligo. Contudo, a duração relativamente curta do seguimento limita conclusões definitivas sobre segurança a longo prazo.

Assim, os resultados analisados demonstram que os inibidores de JAK apresentam eficácia superior às terapias convencionais em determinadas populações, particularmente em vitiligo não segmentar ativo com acometimento facial, configurando-se como uma alternativa terapêutica inovadora e potencialmente modificadora do curso da doença.

DISCUSSÃO

A comparação entre terapias convencionais e inibidores de JAK evidencia que, enquanto corticosteroides tópicos e inibidores de calcineurina atuam de maneira inespecífica na inflamação local, os JAKis interferem diretamente no eixo central da fisiopatologia da doença. A fototerapia NB-UVB permanece como terapia padrão não sistêmica, porém apresenta limitações logísticas e dependência de adesão prolongada. (Quadro 2)

Os achados desta revisão evidenciam que os inibidores de Janus quinase representam um avanço significativo no tratamento do vitiligo ao atuarem diretamente sobre o principal eixo fisiopatológico da doença, a via IFN- γ /JAK/STAT. Diferentemente das terapias convencionais, que promovem imunossupressão inespecífica ou estímulo melanocítico isolado, os JAKis interferem de maneira direcionada na cascata inflamatória responsável pela manutenção do microambiente epidérmico desfavorável à sobrevivência e regeneração dos melanócitos (SAHOO *et al.*, 2021; JIN *et al.*, 2021).

Os estudos clínicos analisados demonstram que a resposta terapêutica é mais expressiva em lesões faciais, o que pode ser explicado pela maior densidade de folículos pilosos nessas regiões, que funcionam como reservatórios de melanócitos viáveis. Essa observação reforça que a eficácia clínica não depende exclusivamente da modulação imunológica, mas também da disponibilidade de células melanocíticas capazes de migrar e proliferar após a estabilização do processo inflamatório. Em contraste, áreas acrais e lesões de longa duração tendem a apresentar resposta mais lenta ou parcial e possivelmente devido à menor densidade. (EZZEDINE *et al.*, 2022).

A seletividade dos diferentes inibidores de JAK também se mostra relevante na análise comparativa dos resultados. Fármacos com maior afinidade por JAK1 interferem predominantemente na sinalização mediada por IFN- γ , enquanto os seletivos para JAK3 modulam citocinas dependentes da cadeia γ comum, como IL-2 e IL-15, fundamentais para a manutenção de linfócitos T citotóxicos. Essa distinção pode influenciar tanto o perfil de eficácia quanto o espectro de eventos adversos, sugerindo que a escolha terapêutica poderá, futuramente, ser individualizada de acordo com características clínicas e imunológicas do paciente (PANDYA *et al.*, 2025; SAMUEL *et al.*, 2023).

Outro aspecto relevante identificado nos estudos é o efeito sinérgico entre os JAKis e a fototerapia NB-UVB. Enquanto os inibidores de JAK reduzem a inflamação e interrompem o ciclo de destruição melanocítica, a radiação ultravioleta estimula a proliferação e migração de melanócitos a partir dos folículos pilosos. Essa associação demonstra potencial para acelerar e intensificar a repigmentação, sobretudo em casos refratários ou em áreas tradicionalmente de difícil resposta terapêutica (LIU *et al.*, 2025; HARRIS *et al.*, 2022).

Apesar dos resultados promissores, persistem limitações metodológicas importantes. A maioria dos ensaios clínicos apresenta amostras reduzidas e período de seguimento inferior a 52 semanas, o que restringe a avaliação da manutenção da repigmentação após a suspensão do tratamento. Considerando que o vitiligo é uma doença crônica com elevada taxa de recidiva, a ausência de dados de longo prazo impede conclusões definitivas acerca da duração ideal da terapia e da necessidade de manutenção contínua (MOHAMMED *et al.*, 2025).

Além disso, ainda não existem biomarcadores validados capazes de prever a resposta individual aos JAKis, o que limita a personalização terapêutica. A identificação de marcadores imunológicos, como níveis séricos de CXCL10 ou perfil específico de linfócitos T CD8+, poderia contribuir para a seleção mais precisa dos pacientes com maior probabilidade de benefício clínico, reduzindo custos e exposição desnecessária a potenciais riscos (SAMUEL *et al.*, 2023).

No que se refere à segurança, embora os eventos adversos relatados tenham sido predominantemente leves a moderados, a experiência acumulada com JAKis em outras doenças autoimunes sugere cautela quanto ao uso prolongado, especialmente em relação ao risco de infecções oportunistas, eventos tromboembólicos e possíveis neoplasias. Dessa forma, torna-se imprescindível a realização de estudos com acompanhamento prolongado para consolidar o perfil de segurança desses fármacos no contexto específico do vitiligo (COSTA; SILVA; ALMEIDA, 2021).

Por fim, aspectos socioeconômicos e regulatórios também devem ser considerados. O alto custo dos medicamentos e a necessidade de monitorização laboratorial periódica podem limitar o acesso em países em desenvolvimento, comprometendo a aplicabilidade ampla dessa inovação terapêutica. Assim, embora os inibidores de JAK representem uma abordagem promissora e potencialmente transformadora no manejo do vitiligo, sua consolidação como terapia de primeira linha dependerá não apenas de evidências clínicas robustas, mas também de estratégias que garantam segurança, acessibilidade e sustentabilidade no sistema de saúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, o vitiligo é uma doença autoimune complexa na qual a via IFN- γ /JAK/STAT desempenha papel importante na destruição dos melanócitos e na manutenção do processo inflamatório. Nesse cenário, os inibidores de JAK representam uma alternativa terapêutica promissora, especialmente por atuarem de forma direcionada nos mecanismos envolvidos na doença. Os estudos analisados demonstram que esses medicamentos apresentam bons resultados na repigmentação cutânea, com destaque para as lesões faciais, além de um perfil de segurança favorável quando utilizados de forma adequada. O ritlecitinibe, devido à sua maior seletividade para JAK3, mostrou resultados relevantes, reforçando seu potencial como opção terapêutica.

Além disso, o ruxolitinibe tópico tem se mostrado uma alternativa segura e eficaz para o tratamento do vitiligo localizado, com taxas significativas de repigmentação e baixa ocorrência de efeitos adversos sistêmicos. Entretanto, apesar dos resultados promissores, ainda são necessários estudos com maior tempo de acompanhamento para avaliar sua segurança e eficácia a longo prazo. Dessa forma, os inibidores de JAK representam um avanço importante no manejo do vitiligo, mas novas pesquisas são fundamentais para definir seu papel definitivo na prática clínica.

Além disso, fatores socioeconômicos e regulatórios representam barreiras importantes para a ampla adoção dessas terapias, sobretudo em países em desenvolvimento, onde o alto custo dos medicamentos e a necessidade de monitoramento laboratorial periódico limitam o acesso dos pacientes. Portanto, para que os inibidores de JAK possam se consolidar como uma opção terapêutica de primeira linha, é fundamental que haja esforços coordenados para superar esses desafios, promovendo a acessibilidade e a sustentabilidade do tratamento.

Por fim, pode-se afirmar que os inibidores de JAK representam uma nova fronteira no tratamento do vitiligo, com potencial para transformar o manejo clínico da doença e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Contudo, para que esse potencial seja plenamente alcançado, é imprescindível a continuidade das pesquisas clínicas, o desenvolvimento de protocolos terapêuticos otimizados e a implementação de políticas que garantam o acesso equitativo a essas inovações. Assim, o futuro do tratamento do vitiligo

dependerá não apenas do avanço científico, mas também da capacidade do sistema de saúde em integrar essas novas terapias de forma segura, eficaz e acessível.

REFERÊNCIAS

COSTA, F. L.; SILVA, M. R.; ALMEIDA, J. P. A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring. *Dermatologic Therapy*, v. 34, n. 6, p. e15123, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115476/>>. Acesso em: 10 set. 2025.

DAMSKY, W. et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase 1 inhibitor povorcitinib in patients with extensive vitiligo in a phase 2, randomized, double-blinded, dose- ranging, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 87, n. 5, p. 1180-1189, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35987157/>>. Acesso em: 10 set. 2025.

HARRIS, J. E. et al. Repigmentation in vitiligo using Janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and meta-analysis. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 142, n. 2, p. 273-282, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176890/>>. Acesso em: 10 set. 2025.

KING, Brett; SENNA, Maryanne M.; MESINKOVSKA, Natasha A.; LYNDE, Charles; ZIRWAS, Matthew; MAARI, Catherine; PRAJAPATI, Vimal H.; SAPRA, Sheetal; BRZEWSKI, Pawel; OSMAN, Lawrence; HANNA, Sameh; WISEMAN, Marni C.; HAMILTON, Colleen; CASSELLA, James. Efficacy and safety of deuruxolitinib, an oral selective Janus kinase inhibitor, in adults with alopecia areata: Results from the Phase 3 randomized, controlled trial (THRIVE-AA1). *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 91, n. 5, p. 880-888, nov. 2024. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.06.097

KUMAR, N. et al. Efficacy and Safety of JAK Inhibitors in the Management of Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 985, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9511567/>>. Acesso em: 10 set. 2025.

LU, P. et al. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor, tofacitinib, may require concomitant light exposure. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 84, n. 1, p. 111-113, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6233876/>>. Acesso em: 10 set. 2025.

SAMUEL, Christeen; CORNMANN, Hannah; KAMBALA, Anusha; KWATRA, Shawn G. A review on the safety of using JAK inhibitors in dermatology: clinical and laboratory monitoring. *Dermatology and Therapy (Heidelberg)*, v. 15, p. 1657–1679, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-025-01397-z>

ROSENBAUM, M. et al. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial. *The Lancet*, v. 400, n. 10356, p. 792-803, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36055169/>>. Acesso em: 10 set. 2025.

ROSENBLUM, M.; ZHANG, Y.; HARRIS, J. E. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *New England Journal of Medicine*, v. 387, p. 1103-1115, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36001582/>>. Acesso em: 10 set. 2025.

ROSMARIN, David; PASSERON, Thierry; PANDYA, Amit G.; GRIMES, Pearl; HARRIS, John E.; DESAI, Seemal R.; LEBWOHL, Mark; RUER-MULARD, Mireille; SENESCHAL, Julien; WOLKERSTORFER, Albert; KORNACKI, Deanna; SUN, Kang; BUTLER, Kathleen; EZZEDINE, Khaled; TRuE-V Study Group. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 16, p. 1445-1455, 20 out. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2118828.

ROSMARIN, D. et al. Topical ruxolitinib: A new treatment for vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 82, n. 6, p. 1525-1536, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952835/>>. Acesso em: 10 set. 2025.

Quadro 1 - Principais inibidores de JAK avaliados no tratamento do vitiligo

Fármaco	Seletividade	Via de administração	Fases dos estudos	Principais resultados clínicos	Perfil de segurança
Ruxolitinibe	JAK1/2	Tópica	Fase 3	≥75% repigmentação facial em 30–40% após 52 semanas	Eventos leves (eritema local, acne leve)t
Tofacitinibe	JAK1/3	Oral	Estudos abertos	Melhor resposta com NB-UVB associada	Cefaleia, infecções leves
Baricitinibe	JAK1/2	Oral	Estudos preliminares	Resposta moderada em casos refratários	Dados limitados
Ritlecitinibe	JAK3	Oral	Fase 2b	Repigmentação significativa a partir da 12ª semana	Acne, nasofaringite, perfil favorável
Povorcitinibe	JAK1	Oral	Fase 2	Melhora progressiva em vitiligo extenso	Dados ainda em expansão

Quadro 2 – Características das terapias convencionais e dos inibidores de JAK no vitiligo

Terapia	Mecanismo principal	Eficácia media	Limitações	Recidiva
Corticoides tópicos	Supressão inflamatória inespecífica	Moderada	Atrofia cutânea, uso prolongado limitado	Alta
Inibidores de calcineurina	Inibição da ativação de linfócitos T	Moderada	Resposta lenta	Alta
NB-UVB	Estímulo melanocítico + imunomodulação	Boa (especialmente facial)	Sessões frequentes	Moderada
JAKis tópicos	Bloqueio IFN-γ/JAK/STAT	Superior em face	Custo elevado	Dados ainda limitados
JAKis orais	Modulação sistêmica seletiva	Promissora	Segurança a longo prazo incerta	Desconhecida

Inibidores de JAK no tratamento do vitiligo: avanços, evidências clínicas e perspectivas futuras

Machado *et. al.*



Inibidores de JAK no tratamento do vitiligo: avanços, evidências clínicas e perspectivas futuras

Machado *et. al.*