

Atualização Terapêutica da Alopecia Areata

Therapeutic Update of Alopecia Areata

Resumo

Introdução

A alopecia areata é uma afecção frequente de distribuição universal, afetando ambos os sexos, embora alguns autores relatem predominância no sexo masculino, encontrada em qualquer idade, com maior prevalência entre 20 e 50 anos de idade. Apresenta uma frequência que varia entre 0,7% a 3,8% da população.

Objetivos

O objetivo deste trabalho foi abordar sobre o tratamento da alopecia areata.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura de publicações em periódicos publicadas nas bases de dados: LILACS, PubMed e SciELO, publicados nas línguas espanhol e inglês no período de 2017 a 2022.

Resultados

Pode-se observar que as terapias mais utilizadas no tratamento da alopecia areata ainda continuam sendo os esteroides tópicos ou intralesionais. No entanto, após os estudos recentemente publicados nos quais os inibidores sistêmicos de Jak demonstraram reverter o processo de alopecia areata.

Conclusões

Com todas as atividades de pesquisa clínica em andamento em alopecia areata, o futuro está olhando para crianças, adolescentes e adultos que têm essa doença autoimune comum que atualmente não tem terapia aprovada pela FDA e/ou ANVISA.

Abstract

Alopecia areata is a common condition with universal distribution, affecting both sexes, although some authors report a male predominance, found at any age, with a higher prevalence between 20 and 50 years of age. It has a frequency that varies between 0.7% and 3.8% of the population. The objective of this work was to address the treatment of alopecia areata. This is a narrative literature review of publications in journals published in the databases: LILACS, PubMed and SciELO, published in Spanish and English from 2017 to 2022. It can be seen that the most commonly used therapies in the treatment of alopecia areata are still topical or intralesional steroids. However, following the recently published studies in which systemic Jak inhibitors have been shown to reverse the process of alopecia areata. With all the ongoing clinical research activities in alopecia areata, the future is looking at children, adolescents and adults who have this common autoimmune disease that currently has no FDA and/or ANVISA approved therapy.

Autor



Lucas Caldeira Ribeiro Cruz
Pós-graduando em Tricologia Médica
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Cabelos. Alopecia Areata. Tratamento.

Keywords

Hair. Alopecia Areata. Treatment.

Trabalho submetido: 24/11/22. Publicação aprovada: 02/01/23. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

INTRODUÇÃO

A alopecia areata é uma afecção frequente de distribuição universal, afetando ambos os sexos, embora alguns autores relatem predominância no sexo masculino, encontrada em qualquer idade, com maior prevalência entre 20 e 50 anos de idade. Apresenta uma frequência que varia entre 0,7% a 3,8% da população ⁽¹⁾.

É uma condição autoimune caracterizada por denso infiltrado linfocítico. A causa exata e os fatores desencadeantes são ainda desconhecidos. O couro cabeludo é a área mais comumente afetada, mas qualquer área com folículos pilosos pode estar envolvida. Todas as opções de tratamento disponíveis não são curativas e nem preventivas ⁽²⁾.

Sua etiologia não é totalmente esclarecida. Consideram-se várias hipóteses, que, em muitos casos, podem ocorrer em associação, para provocar o aparecimento da afecção. Destacam-se os fatores genéticos, os autoimunes e o estresse emocional.

Remissão espontânea raramente é observada. Atualmente, não existem tratamentos para alopecia areata que ofereçam respostas duradouras ou reversão permanente da queda de cabelo ⁽¹⁾.

O objetivo deste trabalho foi abordar sobre o tratamento da alopecia areata.

Atualmente, as principais abordagens terapêuticas no tratamento incluem medicamentos imunossuppressores amplos não específicos, administrados sistemicamente ou localmente, para amortecer a influência de células imunes ou sensibilizadores de contato para redirecionar a origem autoimune, no entanto, a imunossupressão ampla não específica pode levar a eventos adversos ⁽³⁾.

Especificamente, os corticosteroides tópicos e intralesionais estão associados a efeitos colaterais indesejáveis, como atrofia cutânea local, telangiectasias e estrias, enquanto os efeitos colaterais dos corticosteroides sistêmicos incluem acne, supressão adrenal, ganho de peso, insônia e intolerância à glicose. Devido à natureza não específica deste tratamento, a eficácia da imunossupressão e sensibilização de contato é altamente variável de paciente para paciente ⁽⁴⁾.

O número de ensaios clínicos de alopecia areata com inibidores Jak de tirosina quinases citoplasmáticas, incluindo Jak1, Jak2, Jak3 e tirosina-proteína quinase

aumentou significativamente na última década. Esse fato significa que a conversa sobre os tratamentos atuais para alopecia areata agora também precisa incluir uma discussão sobre terapias *off-label* tradicionalmente usadas, bem como terapias em evolução como com os inibidores de Jak ⁽⁵⁾.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura de publicações em periódicos. As principais fontes de evidência bibliográfica incluíram artigos publicados nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *PubMed* e na biblioteca eletrônica *Scientific Eletronic Library On-line* (SciELO) em um recorte temporal de 2017 a 2022, identificados utilizando as palavras-chave “cabelos”, “alopecia areata”, “tratamento”. Foram incluídos artigos publicados em inglês e espanhol. Um total de 23 estudos preencheram os critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A alopecia areata é uma forma comum não-cicatricial de perda de cabelo do couro cabeludo e/ou do corpo. Predisposição genética, autoimunidade e fatores ambientais desempenham um papel importante na etiopatogenia da alopecia areata. Tireoidite, atopias e doenças autoimunes são as condições associadas mais comuns ⁽¹⁾.

A incidência geral é de aproximadamente 20,2 por 100.000 pessoas-ano. O risco ao longo da vida de apresentar alopecia areata na população geral é de aproximadamente 2%. A prevalência varia de 0,1 a 0,2%, dependendo da localização geográfica e origem étnica. A prevalência de pacientes adultos com história familiar é estimada entre 0 e 8,6%. A incidência de alopecia areata parece aumentar quase linearmente com a idade, mas a idade média de início parece estar entre 25 e 36 anos. A alopecia areata de início precoce (entre 5 a 10 anos de idade) apresenta-se predominantemente como um subtipo mais grave. Os dados não mostram predileção sexual demonstrável ⁽³⁾.

Tipicamente apresenta-se como manchas lisas, bem demarcadas e arredondadas de perda de cabelo sem atrofia. As designações especiais da doença incluem alopecia universal (AU) (perda total de cabelo no corpo), alopecia total (AT) (perda total de cabelo no couro cabeludo) ou alopecia em padrão de ofiásica (perda de cabelo em faixa no couro cabeludo temporal e occipital). Variantes menos comuns incluem a variante difusa com afinamento generalizado do cabelo em todo o couro cabeludo ou o padrão reticular com queda de cabelo recorrente em uma área e recrescimento espontâneo de cabelo em outra ⁽¹⁾.

É considerada uma doença autoimune mediada por células onde as células T citotóxicas auto-reativas reconhecem proteínas melanócito-associadas, tais como a tirosinase. O folículo piloso é um microorganismo com o seu próprio microambiente imunológico e hormonal. O meio imunossupressor do bulbo capilar anágeno modulado por fatores imunossupressores é conhecido como "folículo piloso imunitário". O colapso do folículo piloso imune leva a reações autoimunes contra auto-antígenos do folículo piloso. A alopecia areata é por vezes desencadeada por infecções virais, como a gripe, que provoca excesso de produção de interferons (IFN) ⁽⁶⁾.

Tojo et al., chamam a atenção para um dos possíveis mecanismos imunológicos de alopecia areata, as células T auxiliares caracterizadas por interleucina-17 (IL-17), que desempenham um papel crucial na patogênese de doenças autoimunes ⁽⁷⁾.

Zhang et al., investigaram as primeiras alterações patológicas de alopecia areata para identificar possíveis fatores que participam em sua patogênese. Foram investigados 87 pacientes com exames clínicos, laboratoriais e anátomo-patológicos ⁽⁸⁾.

O anticorpo anti-nuclear foi encontrado em 11 dos 85 pacientes testados (13%), com uma percentagem mais elevada nas mulheres (21%) do que os homens (5%). Em lesões precoces de alopecia areata foi observada a infiltração inflamatória na derme superior e danos do infundíbulo folículo pilosa, logo acima da glândula sebácea, da célula epitelial. A liquefação e desestruturação das células epiteliais infundibulares periféricas coexistiu com invasão T-linfocítica e regressão do folículo menor. As últimas descobertas foram correlacionadas com a presença de eosinófilos e de infiltração celular mononuclear perivascular na derme superior. Infiltração eosinofílica foi

encontrada em 35 pacientes (40%) e foi positivamente correlacionada com os níveis elevados de IgE sérica, uma inflamação linfocítica perivasculár mais grave na derme superior. Mastócitos eram abundantes na derme superior, especialmente ao redor dos vasos sanguíneos, e positivamente correlacionados com a presença de eosinófilos. Eles concluíram que o dano ao folículo capilar na derme superior pode ser um componente importante das primeiras alterações em lesões de alopecia areata, possivelmente causadas por infiltração de linfócitos na mesma área. A alopecia areata pode envolver danos do folículo piloso superior, bem como, possivelmente, envolver a hipersensibilidade e autoimunidade ^(1,9).

A taxa de remissão espontânea torna difícil avaliar a eficácia de uma terapia. Inclusive, deixar a alopecia areata sem tratamento é uma opção legítima para muitos pacientes. Apesar das evidências limitadas da eficácia dos agentes terapêuticos, os corticosteroides intralesionais e tópicos são considerados o tratamento de primeira linha para a maioria dos pacientes com alopecia areata irregular ⁽³⁾.

A conduta terapêutica deve ser individualizada, considerando-se a faixa etária e a extensão da doença.

Antes de prescrever um plano de tratamento para um paciente com alopecia areata, é necessário registrar um histórico médico completo, incluindo uso de medicamentos e suplementos, bem como tratamentos atuais e anteriores de sua alopecia. Hábitos de cuidados com o couro cabeludo e cabelo, incluindo o uso de técnicas de camuflagem cosmética e próteses de couro cabeludo ou sobrancelha, devem ser observados, pois muitos pacientes com extensa perda de cabelo no couro cabeludo descontinuam a lavagem do couro cabeludo e usam apenas sabonete em barra ou nada. Esse comportamento pode resultar em comprometimento da saúde do couro cabeludo e foliculite do couro cabeludo, o que pode afetar o sucesso das terapias tópicas ou orais prescritas. O uso de suplementos é comum e, quando os pacientes desenvolvem queda de cabelo, não é incomum que os pacientes tomem ainda mais suplementos, e em particular a biotina, apesar de seu uso não ter demonstrado ser benéfico para cabelos normais e saudáveis ^(5,10).

As diferentes modalidades de tratamento são úteis para controlar a doença, porém não são capazes de curá-la. O tratamento pode ser tópico, intralesional ou sistêmico. Em algumas modalidades, o mecanismo de ação ainda não está bem elucidado ⁽¹¹⁾.

Atualmente, a imunoterapia tópica oferece a melhor eficácia e segurança em relação ao tratamento em longo prazo de pacientes com alopecia areata recalcitrante. Permite o crescimento do cabelo ao induzir uma resposta inflamatória aos agentes sensibilizadores de contato na área aplicada. A maioria dos estudos publicados relatou taxas de resposta entre 9 e 87%, com uma taxa efetiva de aproximadamente 30%, o que é considerado valioso. Independentemente de sua popularidade, o mecanismo subjacente ao tratamento da alopecia areata não está totalmente elucidado ⁽¹²⁾.

Existem várias teorias sobre os mecanismos da imunoterapia para o tratamento da alopecia areata. O principal mecanismo concentra-se na competição antigênica usando imunomoduladores para induzir dermatite alérgica de contato na área aplicada através de hipersensibilidade do tipo retardado ^(13,14).

A substância atua como hapteno, que se liga à proteína endógena, formando um antígeno completo. Este complexo é detectado por APCs e ativa as células T antígeno-específicas causando o quadro clínico de dermatite. Com a eliciação de uma reação alérgica, são geradas células T supressoras, que se infiltram ao redor dos folículos pilosos na fase tardia. Essas células T recém-infiltradas, expressando principalmente CD8 + e CD1a +, agem contra o CD4 + autônomo e populações de células T CD8 + e perturbam a migração de APC nos folículos afetados ⁽⁶⁾.

A diminuição das células T CD4 + e o aumento das células T CD8 + na área tratada resulta em alteração do padrão perifolicular dos linfócitos, com diminuição da proporção de células T CD4 + para CD8 + de 4:1 para 1:1. A expressão do MHC classe I e II também diminuiriam após o tratamento com imunoterapia tópica ⁽¹⁵⁾.

Um estudo molecular demonstrou que a imunoterapia tópica pode induzir a expressão de moléculas imunorreguladoras, como a proteína 4 associada ao linfócito T citotóxica e indoleamina 2,3-dioxigenase. Assim, a melhoria da imunorregulação local poderia promover o crescimento do cabelo em pacientes com alopecia areata. No

entanto, todos esses mecanismos mediados por células T devem ser modulados por citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, especialmente citocinas Th1⁽¹⁶⁾.

Corticosteroides intralesionais é o tratamento de escolha para os adultos com menos de 50% de envolvimento da área do couro cabeludo com a alopecia areata. A sensibilidade da resposta clínica ao tratamento por exame clínico é muito variável e tem variação individual⁽¹¹⁾.

Ganjoo et al., realizaram estudo para avaliar a eficácia da triancinolona intralesional no tratamento da alopecia areata e usaram a dermatoscopia para identificar sinais de resposta clínica precoce e efeitos adversos e concluíram que a triamcinolona é eficaz para o tratamento da alopecia areata localizada. A dermatoscopia foi muito útil para identificar os sinais de resposta clínica precoce, efeitos adversos e marcadores de atividade da doença⁽¹¹⁾.

A terapia sistêmica também pode ser realizada principalmente através da fototerapia (PUVA), dos corticosteroides, da ciclosporina e, mais recentemente, da sulfassalazina. Os corticoides sistêmicos possuem indicação excepcional, pois são necessárias doses altas para obter a repilação, geralmente havendo recorrência após sua interrupção, além dos potenciais efeitos colaterais da corticoterapia sistêmica prolongada. O método PUVA (psoraleno tópico ou sistêmico, com irradiação local ou geral) é de utilidade em alguns casos, mas é contra-indicado na infância⁽¹⁷⁾.

A ciclosporina é comumente utilizada no tratamento da alopecia areata. Pode ser administrado em monoterapia ou em combinação com corticosteroides sistêmicos, com vários desfechos⁽¹⁰⁾.

Nowaczyk et al., avaliaram a eficácia da ciclosporina com e sem corticosteroides sistêmicos e mostraram que a ciclosporina em combinação com corticosteroides sistêmicos orais é mais eficaz do que em monoterapia para alopecia areata grave⁽¹⁴⁾.

Açirgoz et al., realizaram estudo para avaliar a eficácia e segurança da fototerapia UVA no tratamento da alopecia areata. Sete pacientes com diferentes tipos de alopecia areata foram tratados com aplicação tópica de 8-MOP nas lesões por irradiação UVA 3 vezes por semana, com sessões de 15 a 24 no total. No final do

tratamento, todos os pacientes foram avaliados para a resposta numa escala de cinco pontos (0 = sem cabelo, 1 = branco a penugem, 2 = recrescimento cosmeticamente aceitável para o doente, 3 = crescimento de cabelo total). A dose cumulativa média de UVA foi 7,5-39,6 J/cm². Para todos os sete pacientes, o escore médio de resposta foi calculada como 2, o que significa crescimento do cosmeticamente aceitável. A fototerapia UVA combinada com a administração tópica de 8-MOP pode ser um protocolo seguro e eficaz para o tratamento alternativo da alopecia areata, especialmente para pacientes que são incompatíveis com outros tratamentos, por serem invasivos e sistêmicos⁽¹⁰⁾.

Como muitas novas terapias estão sendo avaliadas atualmente, os pacientes com alopecia areata devem ser atualizados não apenas sobre as terapias tradicionalmente usadas, mas também sobre os ensaios clínicos em andamento e o uso *off label* de inibidores de Jak e, especialmente, tofacitinib oral⁽⁵⁾.

Os inibidores da Janus quinase (JAK) mostraram resultados animadores no tratamento da alopecia areata, uma forma autoimune de queda de cabelo, em pequenos estudos não controlados e relatos de casos⁽¹⁸⁾.

Vários ensaios clínicos e estudos de caso que avaliaram os inibidores da Janus quinase tiveram resultados encorajadores.

O abacavir é um inibidor da transcriptase reversa de nucleosídeos, que foi aprovado para utilização em combinação com outros agentes retrovirais para o tratamento da infecção por HIV. Reações adversas mais comuns incluem dor de cabeça, fadiga, náusea e erupções cutâneas. A reação de hipersensibilidade fatal pode ocorrer em 5% dos doentes tratados com abacavir; portanto, a triagem para HLA-B5701 deve ser realizada antes de iniciar o abacavir. Alopecia areata é raramente relatada em pacientes infectados pelo HIV. Contudo, certas condições subjacentes têm sido associadas com a alopecia areata, incluindo uma diminuição de CD4: CD8 relacionado com a progressão da infecção por HIV, infecções oportunistas, e sífilis. Vários fármacos anti-retrovirais, tais como zidovudina, indinavir, indinavir / ritonavir, lopinavir / ritonavir e atazanavir / ritonavir foram implicados no desenvolvimento da alopecia areata. Atualmente, a ocorrência de alopecia areata não tem sido associada

com a utilização de abacavir. Não podemos excluir que o uso de abacavir e o desenvolvimento de alopecia areata poderia ser coincidência. No entanto, os pacientes que receberam abacavir devem ser monitorizados para a perda de cabelo para que a seja droga imediatamente interrompida se tais sinais aparecerem ⁽¹⁹⁾.

Rosenstein et al., relataram o caso de uma mulher de 51 anos de idade que desenvolveu alopecia areata universal durante o tratamento com daclizumab, uma terapia biológica imunossupressora, administrado para o tratamento da doença ocular inflamatória. Embora os agentes imunomoduladores que funcionam por interferência com a estimulação das células T helper são esperados para impedir processos relacionados com autoimunes, acreditamos que daclizumab pode estar causalmente relacionada com o desenvolvimento da alopecia areata ⁽⁹⁾.

King et al., avaliaram a eficácia e segurança do baricitinib em pacientes com $\geq 50\%$ de perda de cabelo no couro cabeludo em um estudo de fase 2 de adultos com alopecia areata. Um total de 110 pacientes foram randomizados (placebo, 28; baricitinib 1 mg, 28; 2 mg, 27; 4 mg, 27). Os resultados apoiam a eficácia e segurança do baricitinib em pacientes com queda de cabelo $\geq 50\%$ no couro cabeludo ⁽¹⁹⁾.

Yu et al., examinaram o resultado de pacientes com alopecia areata tratados com tofacitinib oral ou ruxolitinib em estudos publicados anteriormente. Foi realizada uma busca na Biblioteca MEDLINE, Embase e Cochrane. Um total de 1.244 estudos foram identificados, dos quais apenas 12 estudos preencheram os critérios de inclusão. Dos 346 pacientes nesses 12 estudos, 288 receberam tofacitinib oral e 58 receberam ruxolitinib oral. Tanto o tofacitinib oral quanto o ruxolitinib são eficazes e bem tolerados no tratamento da alopecia areata. Os médicos devem estar cientes da eficácia esperada, eventos adversos e alta taxa de recorrência dos inibidores orais de JAK para alopecia areata para aconselhar efetivamente esses pacientes antes de iniciar a terapia ⁽²⁰⁾.

Guttman-Yassky et al., avaliaram a eficácia e segurança do ritlecitinib, um inibidor de JAK3 e da tirosina quinase expressa em carcinoma hepatocelular, família quinase, e baricitinib, um inibidor da tirosina quinase 2 (TYK2)/JAK1 no tratamento da alopecia areata. Tanto para ritlecitinib quanto para baricitinib, a melhora foi

positivamente associada à expressão de marcadores TH1 e negativamente associada à expressão de queratinas capilares. Ensaios clínicos maiores e de longo prazo são garantidos ⁽¹⁸⁾.

O tratamento com ritlecitinib 50 mg e 30 mg diariamente por 24 semanas demonstrou induzir o crescimento do cabelo com uma proporção significativa de pacientes atingindo SALT 20 ($\leq 20\%$ de perda de cabelo no couro cabeludo) após seis meses de terapia em comparação com placebo. Pesquisas adicionais são necessárias para efeitos em longo prazo. Artrite reumatoide, doença de Crohn e colite ulcerativa. As vantagens do uso de ritlecitinib em comparação com outros inibidores não seletivos de JAK incluem evitar as repercussões clínicas da inibição de JAK1/JAK2, que incluem efeitos farmacodinâmicos, como aumento do colesterol e enzimas hepáticas, e aqueles relacionados à inibição de JAK2 (trombocitopenia, anemia) ⁽²¹⁾.

Para Cervantes et al., as estatinas surgiram como potenciais agentes terapêuticos para alopecia areata, em parte devido à sua modulação da via JAK/STAT. Alguns dados indicam que as estatinas são uma opção possível para alopecia areata aguda, mas não crônica, de longa data. Estudos em animais sugerem que o tratamento com estatinas aumenta as populações de CD4 + /CD25 + /Foxp3 + em camundongos afetados por alopecia areata ⁽²²⁾.

Almohanna et al., relatam o uso do plasma rico em plaquetas (PRP) no tratamento da alopecia areata. O PRP é uma preparação autóloga de plasma com plaquetas concentradas contendo vários fatores de crescimento e citocinas que aumentam a capacidade inerente do corpo de reparar e regenerar os folículos pilosos. Alguns estudos e relatos de casos apoiam o uso do PRP para o tratamento da alopecia areata. Mais estudos em larga escala são necessários para avaliar a eficácia do PRP como monoterapia ou em associação com outras modalidades terapêuticas para alopecia areata. Embora o PRP seja relativamente seguro e potencialmente eficaz, não há protocolo padronizado ou recomendações para o número de sessões de PRP necessárias para tratar e manter o crescimento do cabelo ⁽²³⁾.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se observar que as terapias mais utilizadas no tratamento da alopecia areata ainda continuam sendo os esteroides tópicos ou intralesionais.

No entanto, após os estudos recentemente publicados nos quais os inibidores sistêmicos de Jak (por exemplo, tofacitinib ou ruxolitinib) demonstraram reverter o processo de alopecia areata, há atualmente um aumento de ensaios clínicos e interesse no tratamento de pacientes com alopecia areata com inibidores de Jak. Ao mesmo tempo, mais atenção está sendo focada nas necessidades psicológicas dos pacientes com alopecia areata.

Enquanto isso, outras abordagens terapêuticas também estão sendo examinadas. Alguns desses tratamentos incluem o uso de baixa dose de IL-2 e sinvastatina e/ou ezetimib, administração de plasma rico em plaquetas, uso de anti-histamínicos orais e adição de fotobiomodulação.

Com todas as atividades de pesquisa clínica em andamento em alopecia areata, o futuro está olhando para crianças, adolescentes e adultos que têm essa doença autoimune comum que atualmente não tem terapia aprovada pela FDA e/ou ANVISA.

REFERÊNCIAS

1. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia Areata: review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. *Int J Trichology*. [Internet]. 2018 Mar-Abr [Citado 2022 nov.20];10(2):51-60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5939003/>
2. Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López MÁ, García-Ortiz JE, Bocanegra-García V, Guardiola-Avila I, et al. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Arch Argent Pediatr*. [Internet]. 2017 Dez [Citado 2022 nov.19];115(6):404-11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29087123/>
3. Lepe K, Zito PM. Alopecia Areata. 2022 Aug 25. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Internet]. 2022 Jan [Citado 2022 nov.20]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725685/>

4. Wang EHC, Sallee BN, Tejeda CI, Christiano AM. JAK Inhibitors for Treatment of Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*. [Internet]. 2018 Set [Citado 2022 nov.21];138(9):1911-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057345>
5. Hordinsky MK. Current Treatment of Alopecia Areata. *J Investig Dermatol Symp Proc*. [Internet]. 2020 Nov [Citado 2022 nov.20];20(1):528-30. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087002420300046>
6. Lee SH, Moon JH, Ban DH, Byun JW, Shin J, Choi GS. Can the cytokine analysis of the scales on alopecic patch predict the response to diphenylcyclopropenone treatment in Alopecia Areata patients? *Ann Dermatol*. [Internet]. 2018 Abr [Citado 2022 nov.20];30(2):150-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606811/>
7. Tojo G, Kawano TFM, Ogasawara K, Kambayasi Y, Furudate S, Mizuashi M. et al. Comparison of interleukin-17- producing cells in different clinical types of alopecia areata. *Dermatology*. [Internet]. 2018 [Citado 2022 nov.20];227(1):78-82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24008930/>
8. Zhang B, Zhao Y, Cai Z, Caulloo S, McWElwee KJ, Li Y. et al. Early stage alopecia areata is associated with inflammation in the upper dermis and damage to the hair follicle infundibulum. *Australas J Dermatol*. [Internet]. 2018 Ago [Citado 2022 nov.19];43(5):51-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23808570/>
9. Rosenstein AK, Machler BC, Rosenstein ED. Alopecia areata universalis complicating daclizumab therapy for uveitis. *Cutis*. [Internet]. 2019 Mai [Citado 2022 nov.19];93(5):13-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897146/>
10. Açıkgöz G, Calişkan E, Tunca M, Yeniay Y, Akar A. The effect of oral cyclosporine in the treatment of severe alopecia areata. *Cutan Ocul Toxicol*. [Internet]. 2013 Out [Citado 2022 nov.19]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/258034058_The_effect_of_oral_cyclosporine_in_the_treatment_of_severe_alopecia_areata
11. Ganjoo S, Thappa DM. Dermoscopic evaluation of therapeutic response to an intralesional corticosteroid in the treatment of alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. [Internet]. 2018 Mai-Jun [Citado 2022 nov.21];79(3):408-17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619446/>
12. Mahasaksiri T, Kositkuljorn C, Anuntrangsee T, Suchonwanit P. Application of Topical Immunotherapy in the Treatment of Alopecia Areata: A Review and Update. *Drug Des Devel Ther*. [Internet]. 2021 Mar [Citado 2022 nov.20];15:1285-98. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33790540/>
13. Manimaran RP, Ramassamy S, Rajappa M, Chandrashekar L. Therapeutic outcome of diphencyprone and its correlation with serum cytokine profile in alopecia areata. *J Dermatolog Treat*. [Internet]. 2020 Abr [Citado 2022 nov.19];1-5. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2020.1752887?journalCode=ijdt20>

14. Nowaczyk J, Makowska K, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. Cyclosporine With and Without Systemic Corticosteroids in Treatment of Alopecia Areata: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. [Internet]. 2020 Jun [Citado 2022 nov.20];10(3):387-99. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270396/>

15. Gong Y, Zhao Y, Zhang X, Qi S, Li S, Ye Y, et al. Serum level of IL-4 predicts response to topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in alopecia areata. *Exp Dermatol*. [Internet]. 2020 Mar [Citado 2022 nov.19];29(3):231-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30047620>

16. Gulati N, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gilleaudeau P, Whalen MS, Rosa JC, et al. Molecular characterization of human skin response to diphenylcyclopropenone at peak and resolution phases: therapeutic insights. *J Invest Dermatol*. [Internet]. 2020 Out [Citado 2022 nov.22];134(10):2531-40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751728/>

17. Behrens-Williams SC, Leiter U, Schiener R, Weidmann M, Peter RU, Kerscher M. The PUVA-turban as a new option of applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2021 Fev [Citado 2022 nov.19];44(3):248-52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11174382/>

18. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Diaz A, Zhang N, Del Duca E, Estrada Y, et al. Ritlecitinib and brepocitinib demonstrate significant improvement in scalp alopecia areata biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. [Internet]. 2022 Abr [Citado 2022 nov.20];149(4):1318-28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863853/>

19. King B, Ko J, Forman S, Ohyama M, Mesinkovska N, Yu G, 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*. [Internet]. 2021 Out [Citado 2022 nov.19];85(4):847-53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090959/>

20. Yu DA, Kim YE, Kwon O, Park H. Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. [Internet]. 2021 Set-Out [Citado 2022 nov.21];87(5):621-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379968/>

21. Ramírez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the Therapeutic Potential of Ritlecitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drug Des Devel Ther*. [Internet]. 2022 Fev [Citado 2022 nov.21];16:363-74. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DDDT.S334727>

22. Cervantes J, Jimenez JJ, DelCanto GM, Tosti A. Treatment of Alopecia Areata with Simvastatin/Ezetimibe. *J Investig Dermatol Symp Proc.* [Internet]. 2018 Jan [Citado 2022 nov.22];19(1):25-31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273101/>

23. Almohanna HM, Ahmed AA, Griggs JW, Tosti A. Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Alopecia Areata: A Review. *J Investig Dermatol Symp.* [Internet]. 2020 Nov [Citado 2022 nov.21];20(1):45-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087002420300125>