

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Isabella Viana Nério Pavione

Lorena Marques Costa

Luis Eduardo Sodré Jales Martins

Marco Antônio Otero Fernández Bornaki

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TOFACITINIBE PARA O
TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: uma revisão
sistemática**

IPATINGA - MG

2024

Isabella Viana Nério Pavione
Lorena Marques Costa
Luis Eduardo Sodré Jales Martins
Marco Antônio Otero Fernández Bornaki

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TOFACITINIBE PARA O
TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: uma revisão
sistemática**

Trabalho Científico do Curso apresentado à Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Dra. Analina Furtado Valadão.

IPATINGA - MG

2024

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TOFACITINIBE PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE: uma revisão sistemática

Isabella Viana Nério Pavione¹; Lorena Marques Costa¹, Luis Eduardo Sodré Jales Martins¹; Marco Antônio Otero Fernández Bornaki¹; **Analina Furtado Valadão²**

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: a artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune que afeta principalmente as articulações, mas também pode impactar outros sistemas. O citrato de Tofacitinibe (TOF) pertence à classe dos inibidores da Janus Quinase e é utilizado para reduzir a atividade da doença em pacientes com AR. **Objetivo:** resumir as informações relevantes sobre a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da artrite reumatoide, com base em cenários clínicos específicos. **Método:** realizou-se uma revisão sistemática da literatura, focando em estudos randomizados e controlados do tipo ensaio clínico, realizados entre 2018 e 2024. A busca por material bibliográfico foi orientada pela estratégia PICO, e a pergunta norteadora foi: “O medicamento Tofacitinibe é seguro e eficaz no tratamento de pacientes com artrite reumatoide?” Dados extraídos incluíram tamanho amostral, perfil dos pacientes, duração do tratamento, região, posologia, grupo controle, uso prévio de outros medicamentos, eficácia em VHS, eficácia em proteína C reativa, ACR20/50/70, desfechos e eventos adversos importantes. **Resultados:** somando-se a amostra dos estudos selecionados tem-se um total de 91.833 participantes das pesquisas, predominando o sexo feminino e idade média acima de 50 anos. Comparativamente ao placebo, o TOF mostrou maior eficácia, especialmente em doses mais elevadas (de 5 mg BID para 10 mg BID). No que tange a eventos adversos, destacou-se maior prevalência de herpes zoster e infecções graves, em 3,27% e 2,13% dos casos, respectivamente. Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) apresentaram uma média de 0,2% entre os estudos, enquanto as malignidades tiveram uma média de 0,5%. **Conclusão:** o TOF demonstrou uma resposta positiva no tratamento da AR, com diminuição na atividade da doença e poucos eventos adversos graves. No entanto, Mesmo que o desfecho primário tenha sido favorável para a maioria dos pacientes é necessário a avaliação de estudos que observem a segurança do TOF por um período maior de tempo.

Palavras-chave: Tofacitinibe. Artrite Reumatoide. Eficácia. Segurança.

Introdução

A Artrite Reumatoide (AR) destaca-se como uma das doenças reumáticas mais comuns, afetando pessoas de todas as raças em diferentes partes do mundo. A doença está associada a um aumento do risco de comorbidades e maior mortalidade em comparação com a população geral. É desencadeada por reações inflamatórias resultantes de estímulos autoimunes ou infecciosos que causam danos irreversíveis

às articulações, acompanhados por manifestações sistêmicas como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Além disso, a AR também está envolvida no comprometimento de órgãos extra-articulares, incluindo coração, rins, pulmões, entre outros. Sua etiologia é pouco conhecida, mas estudos sugerem que seja uma doença multifatorial, envolvendo desde fatores genéticos até fatores ambientais como exposição ao tabagismo, poeira e infecções virais (Radu; Bungau, 2021).

As opções de tratamento para AR expandiram-se além dos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos convencionais (csDMARDs), e o objetivo de alcançar remissão, ou pelo menos baixa atividade da doença (LDA), de acordo com as diretrizes de 'tratar-para-alvo', tornou-se mais viável (Smolen *et al.*, 2020).

Atualmente no Brasil, o medicamento considerado como primeira escolha para o tratamento da AR é o metotrexato (MTX) em monoterapia, porém, em caso de falha terapêutica, outras drogas estão disponíveis como alternativa terapêutica. Como por exemplo, o citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) é um inibidor das enzimas janus quinases (JAK) que é aprovado como opção de segunda etapa, geralmente empregado quando os medicamentos de 1ª e 2ª fase da primeira etapa não foram suficientes para o controle da AR. O resultado ideal esperado com o uso de tofacitinibe (TOF) é alcançar a baixa atividade ou a remissão da doença da forma mais segura possível (Brasil, 2020).

Para avaliar o efeito das drogas, são utilizados escores com o objetivo de medir a atividade da doença. Os mais utilizados são o SDAI (Simplified Disease Activity Index), o CDAI (Clinical Disease Activity Index) e o DAS-28 (Disease Activity Score 28), que se diferenciam nos critérios empregados para a avaliação, mas possuem quatro desfechos em comum para classificar o estado de atividade da doença: alta; moderada; baixa e remissão (Medeiros, 2015).

Nos ensaios clínicos de Artrite Reumatoide (AR), a resposta ao tratamento é também avaliada por meio dos Critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Conforme explicado por Felson, esta ferramenta é um critério padrão para medir a eficácia de vários medicamentos. A resposta do ACR é usada para discriminar tratamentos comprovadamente eficazes de tratamentos com placebo em um ambiente de ensaio clínico. Os critérios de resposta do ACR são indicados como ACR 20, ACR 50 ou ACR 70 (Felson, 2007).

Como o tofacitinibe foi inicialmente aprovado para AR em 2012, um vasto

conjunto de dados tem sido acumulado a partir de ensaios clínicos e análises pós-hoc, fornecendo informações para orientar o uso adequado deste medicamento em diferentes cenários clínicos. No entanto, o volume desses dados também pode dificultar o acesso rápido às informações específicas necessárias para um determinado cenário clínico. Nessa perspectiva, por meio de uma revisão sistemática, o presente estudo teve como objetivo resumir as informações relevantes sobre a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento da artrite reumatoide, com base em cenários clínicos específicos.

Método

Trata-se de uma pesquisa de revisão sistemática da literatura utilizando o método PRISMA. Foram incluídos estudos randomizados e controlados do tipo ensaio clínico, compreendidos dentro do recorte temporal de 2018 a 2024, nas línguas inglês e português. A pergunta norteadora do estudo foi: “O medicamento Tofacitinibe é seguro e eficaz no tratamento de pacientes com artrite reumatoide?”

A busca de material bibliográfico foi guiada com base na estratégia PICO: “Population” (P) - pacientes com artrite reumatoide confirmada; “Intervention” (I) - uso de citrato de tofacitinibe; “Control” (C) - tratamento padrão ou grupo de controle com placebo; “Outcome” (O) - resposta clínica ao tratamento. O banco de dados virtual PubMed foi empregado como meio de busca de periódicos para a extração de dados referentes à pesquisa. Assim, foram pesquisadas as palavras "tofacitinib"; “efficacy”; “safety”; “rheumatoid arthritis” com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MESH). Também foi utilizado o operador booleano “AND” resultando nas combinações: ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "tofacitinib" [Supplementary Concept].

Utilizando esses critérios como filtros iniciais, os artigos retornados na busca foram pré-selecionados por dois grupos de dois pesquisadores de forma isolada. A seleção definida para esta etapa foi baseada no título do artigo, seguidos da leitura do resumo e por fim leitura detalhada do artigo. Após essas etapas foi definido, em conjunto, os artigos a serem incluídos no estudo.

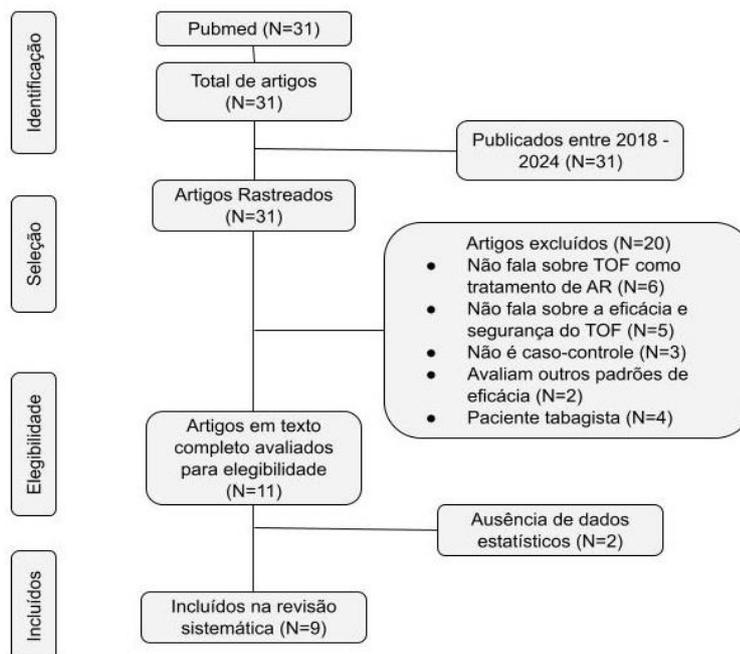
As informações extraídas dos artigos foram: tamanho amostral; idade média (em anos); porcentagem do sexo feminino; duração do tratamento; país onde o estudo foi realizado; posologia; grupo controle; uso anterior de glicocorticoides (GC); uso anterior de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos

(bDMARD); uso anterior de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos convencionais (csDMARD); eficácia em velocidade de hemossedimentação (DAS28-ESR); eficácia em proteína C reativa (DAS28-CRP); ACR20/50/70; desfecho primário; infecções graves; herpes zoster; eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE) e malignidades.

Resultados e Discussão

A partir da busca usando as palavras chave ("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND "tofacitinib" [Supplementary Concept] foram encontrados 484 artigos. Após seleção do recorte temporal 2018-2024 o número de artigos foi reduzido para 304. Ao adicionar o filtro "free full text" foram detectados 181 resultados e ao combinar "Randomized Controlled Trial" foram localizados 31 artigos. Após a leitura dos artigos, 22 artigos foram excluídos por falta de informações importantes pré-selecionadas, não se tratar de TOF como tratamento de AR, não abordar a eficácia e/ou segurança do TOF, não ser caso-controle, avaliar diferentes padrões de eficácia e estudar somente pacientes tabagistas, totalizando 9 artigos restantes para análise detalhada (Figura 1).

Figura 1: Diagrama de fluxo PRISMA para a seleção dos artigos do estudo.



Fonte: dados da pesquisa.

A partir dos dados obtidos nos 9 artigos, construiu-se um Quadro (Quadro 1) contendo as informações de interesse para o presente método.

Somando-se a amostra de todos os estudos selecionados tem-se um total de 91.833 participantes das pesquisas. Destes, pelo menos 63.630 usaram glicocorticoide anterior ao tratamento com TOF, e ao menos 64.894 fizeram uso de csDMARD prévio. O número de pacientes que usaram essas drogas pode ter sido maior do que 50% do total de participantes porque são drogas utilizadas na primeira fase do tratamento.

A duração de tratamento empregado nos estudos variou entre 1,5 meses e 24 meses, tendo avaliado as posologias de TOF: 5 mg 2x ao dia; 10 mg 1x ao dia; 10 mg 2x ao dia; e 11 mg 1x ao dia. Foram usados adalimumabe (ADA), medicamentos inibidores do fator de necrose tumoral (TNFi), placebo (PLB), metotrexato (MTX) e retirada do TOF como grupos controle.

Como contextualização, a literatura atual relata que a posologia de 5 mg duas vezes ao dia é a posologia inicial do tratamento com TOF, e que o tratamento por 6 meses é o suficiente para alcançar a baixa atividade da doença (LDA) em pelo menos mais da metade dos pacientes (Brasil, 2020).

O estudo envolveu pacientes das seguintes nacionalidades: EUA, Brasil, Japão, China, Austrália e Canadá. Não especificamente, alguns estudos afirmam ter utilizado pacientes distribuídos globalmente.

CARACTERIZAÇÃO DA EFICÁCIA DO ESTUDO

Na análise de padrões de DAS-28 CRP médio, DAS-28 ESR médio e ACR20/50/70 conclui-se que os marcadores ACR 20, ACR 50 e ACR 70 foram os mais empregados para a monitorar a evolução clínica dos pacientes durante o tratamento da AR.

Desenvolvido em 1993, o ACR20 é uma medida composta definida como uma melhoria de 20% no número de articulações sensíveis e inchadas e uma melhoria de 20% em três dos cinco critérios: avaliação global do paciente, avaliação global do médico, medida de capacidade funcional, escala visual analógica de dor e taxa de hemossedimentação ou proteína C reativa (PCR). A partir da sua aplicação procura-se estimar a porcentagem de pacientes que alcançaram a melhoria em 20%. De forma semelhante, ACR50 e ACR70 são os mesmos instrumentos com níveis de

melhoria definidos como 50% e 70% respectivamente (Felson, 2007).

Os valores médios calculados para ACR 20, ACR 50 e ACR 70 entre os estudos foram de 71,0%, 48,0% e 25,9%, respectivamente. No tratamento com TOF 5 mg duas vezes ao dia (BID), os valores médios observados foram 67,1% para ACR 20, 44,4% para ACR 50 e 21,7% para ACR 70. De outro modo os valores isolados para pacientes em uso de TOF 10 mg BID foram 71,5%, 46,5% e 28,8%, resultando em uma variação de 4,4%, 2,1% e 7,1% entre os dois grupos. Essa comparação evidencia uma maior eficácia da posologia 10 mg BID em relação à 5 mg BID, com maior relevância para o alcance de ACR 70 (aumento de 7,1%).

Nos estudos que compararam as posologias de 5 mg BID e 10 mg BID, os pacientes em uso da maior dose (10mg BID) apresentaram uma porcentagem de melhora mais satisfatória quando comparadas à dose de 5 mg BID. Os critérios de resposta mostraram um aumento progressivo e na maioria dos estudos observou-se que as taxas de ACR50 e ACR70 foram mais elevadas no tratamento com 10 mg em comparação com a dosagem de 5 mg. (Lomonte *et al.*, 2018; Bird *et al.*, 2019; Dikranian *et al.*, 2022)

Conforme o exposto, a variação de ACR70 na dosagem de 10 mg demonstra uma melhor eficácia, e um tempo de tratamento prolongado contribui para esse resultado. Segundo a análise de Lomonte *et al.* (2018), em um tratamento com duração de 24 meses, o ACR70 na dosagem de 10 mg apresentou um aumento de 25,2% quando comparado à dosagem de 5 mg.

No entanto, no estudo de 6 meses de Dikranian *et al.* (2022), a variação entre as dosagens de 5 e 10 mg foi de apenas 10,5%. Já na duração de 3 meses, de acordo com a base de dados de Bird *et al.* (2019), a elevação da taxa foi de 5,2% na dosagem de 10 mg.

Em contrapartida, no estudo de Tanaka *et al.* (2018), a dose de 11 mg (liberação modificada) apresentou critérios de resposta inferiores ao tratamento de 5 mg, com exceção da taxa de resposta ACR20.

Além disso conforme o pesquisado por Kaine *et al.* (2020), que empregou um grupo de pacientes em uso contínuo de TOF 10 mg BID e outro grupo em uso interrompido de TOF 10 mg BID, avaliou que durante um período de 2 semanas as taxas de ACR do grupo de descontinuidade foram significativamente menores em comparação com a população de continuidade. No entanto após o reinício do tratamento por 1,5 meses, o grupo de interrupção evoluiu com melhores valores de

eficácia: ACR 20 = 85,0%; ACR 50 = 54,6%; ACR 70 = 33,0%.

No estudo de Bird *et al.* (2019), que avaliou a evolução da AR em 3061 pacientes divididos em três grupos (TOF 5 mg BID, 10 mg BID ou placebo), observou-se que, aos 3 meses, dos pacientes tratados com 5 mg BID, 51,2%, 26,5% e 10,0% alcançaram as taxas de resposta ACR 20, ACR 50 e ACR 70, respectivamente. Já entre os pacientes tratados com 10 mg BID, 58,2%, 31% e 15,2% atingiram essas respectivas taxas de resposta. Por outro lado, entre os pacientes que receberam placebo, somente 25,2%, 7% e 1,9% alcançaram as taxas de resposta ACR 20, ACR 50 e ACR 70, respectivamente. Tais dados evidenciaram um aumento significativo da resposta ao tratamento em pacientes que usam TOF 10 mg BID em comparação à dosagem de 5 mg BID, e um valor muito menor de eficácia de tratamento para a população em uso de placebo.

Na pesquisa comparativa de Deakin *et al.* (2023), que avaliou a eficácia do TOF (tofacitinib) em comparação com o ADA (adalimumabe), foram analisados 842 pacientes. Aos 3 meses de tratamento, observou-se uma redução significativa na atividade da doença em pacientes que usaram TOF em relação aos que usaram ADA. No entanto, aos 9 meses de tratamento, não houve diferenças significativas na eficácia entre os medicamentos.

CARACTERIZAÇÃO DA SEGURANÇA DO ESTUDO

O processo utilizado para avaliar a eficácia do medicamento incluiu a revisão de artigos que discutiram os marcadores de atividade e progressão da doença. Por outro lado, a avaliação da segurança foi realizada com base nos eventos adversos registrados durante o tratamento com tofacitinibe.

Ao comparar os eventos adversos (EA) dentre os estudos que avaliaram a segurança, pode-se observar que a proporção de casos de infecções graves e de herpes zoster foram maiores do que a de outros eventos, como eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e malignidades. Ao realizar a média das taxas desses estudos, herpes zoster foi o evento adverso mais prevalente (3,27%), seguido de infecções graves (2,13%), de malignidades (0,50%) e de MACE (0,2%).

De acordo com Bird *et al.* (2019), foi observado que a incidência de herpes zoster e de infecções graves foram maiores após o tratamento com TOF em comparação com placebo. Isso corrobora com o fato de que o uso prolongado de TOF pode

causar infecções graves e, em maior destaque, a herpes zoster.

Foi observado que o risco de herpes zoster é consideravelmente maior em usuários de tofacitinibe, sendo aproximadamente o dobro quando comparado ao uso de MMCD biológicos (etanercepte, adalimumabe e abatacepte). Ademais, o risco de lesões no trato gastrointestinal inferior, como perfurações, foi significativamente superior em usuários de tofacitinibe e tocilizumabe quando comparado aos medicamentos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF). As taxas de incidência de câncer observadas permaneceram estáveis ao longo do tempo, não havendo associação entre duração do tratamento com tofacitinibe e risco geral de câncer, porém, de acordo com informações apresentadas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide são necessários estudos de longo prazo para avaliar melhor a correlação entre o uso do medicamento e a incidência de câncer (Brasil, 2020).

No estudo realizado por Khosrow *et al.* (2022), que avaliou 83.295 pacientes, observou-se a possibilidade de um aumento no risco de malignidade. No entanto, essa associação não foi estatisticamente significativa. Esse possível aumento de risco foi notado em tratamentos mais longos, em pacientes com 50 anos de idade ou mais e com pelo menos um fator de risco cardiovascular.

Segundo Khosrow *et al.* (2022), ambas as doses de tofacitinibe (5 mg e 10 mg), tanto em monoterapia quanto em combinação com DMARDs não biológicos, estiveram associadas a um aumento de 15 a 20% nos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Essa alteração foi observada quatro semanas após o início do tratamento, comparando-se com os valores basais. As mudanças nos níveis de LDL-C e HDL-C persistiram por 12 meses após o início do tratamento, dado que diz a favor sobre a relação entre o uso de TOF e a incidência de MACE.

Conforme Lomonte *et al.* (2018), em um estudo que analisou 226 pacientes em uso de TOF 5mg BID, 10mg BID e placebo, foi notado que no terceiro mês de tratamento o risco de EA foi semelhante nos 3 grupos, variando de 54% a 60%. Porém, no sexto mês de tratamento a incidência de EA foi de 95,2% em pacientes em uso de 5mg BID de TOF e 96,8% dos que usaram 10mg BID de TOF. Os EAs mais relatados pelos indivíduos foram infecções e infestações, distúrbios gastrointestinais, distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo e distúrbios do sistema nervoso, sendo infecções e infestações os mais prevalentes.

Conclusão

Esta revisão sistemática foi realizada com o objetivo de investigar a eficácia e a segurança do tofacitinibe (TOF) no tratamento da artrite reumatoide. Pela comparação feita entre os estudos, o TOF mostrou uma boa resposta no tratamento da artrite reumatoide, visto que os pacientes alcançaram redução nas taxas de atividade da doença, dados representados principalmente pelas taxas de ACR20/50/70, ao mesmo tempo que apresenta uma porcentagem tolerável de eventos adversos importantes observados a um curto prazo de tempo. Foi relatado também uma maior eficácia no uso de TOF 10 mg BID, que obteve melhores valores de ACR em comparação com a dose 5 mg BID. Dessa forma, pode-se concluir que, apesar dos eventos adversos identificados nas pesquisas analisadas, a maioria dos pacientes obteve um desfecho primário favorável ao uso de TOF. Mesmo assim, nem todos os trabalhos tiveram uma duração de tratamento adequada para avaliar a incidência de eventos adversos como malignidades e MACE, o que fomenta a necessidade da produção de mais ensaios clínicos que avaliem a segurança do medicamento por um período de tempo mais prolongado.

citação	número de pacientes	idade média (anos)	sexo feminino (%)	Local de Realização	duração do tratamento (meses)	posologia e amostra TOF	controle*	uso anterior de glicocorticoide (%)	uso anterior de bDMARD (%)	Uso anterior de csDMARD (%)	DAS-28 CRP médio ou $\leq 3,2$ * (%) (caso/controle)	DAS-28 ESR médio ou $\leq 3,2$ * (%) (caso/controle)	ACR20/50/70 (%) (caso/controle)	desfecho primário	% MACE (caso/controle)	% Malignidades (caso/controle)	% Infecções graves (caso/controle)	% Herpes zoster (caso/controle)
Deakin <i>et al.</i> (2023)	842	57,0	70,8	Austrália	9	10mg SID=273	ADA	57,0	-	41,0	2,3 / (2,3)	-	-	EFC+SFT	0,2	0,0	-	-
Wang <i>et al.</i> (2023)	122	50,3	85,2	China	6	5mg BID= 41	Retirada	20,5	16,0	44,3	-	95.1 *	-	EFC + SFT	0,0	0,0	4,8	2,4
Khosrow <i>et al.</i> (2022)	83295	55,8	81,5	Estados Unidos	12	5 ou 10mg BID=10.489	TNFI	73,7	-	74,8	-	-	-	SFT	-	0,95	-	2,02
Dikranian <i>et al.</i> (2022)	3880	52,6	82,5	Estados Unidos	6	5mg BID=1.589	MTX e ADA	56,6	-	56,5	-	-	71,0/43,0/17,5	EFC	-	-	-	-
Dikranian <i>et al.</i> (2022)	3880	52,6	83,8	Estados Unidos	6	10mg BID=1.611	MTX e ADA	53,2	-	55,4	-	-	76,0/50,5/28,0	EFC	-	-	-	-
Kaine <i>et al.</i> (2020)	198	54,6	85,8	Estados Unidos	1,5	10mg BID=99	MTX	-	-	-	-	3,6	85,0/54,6/33,0	EFC+SFT	-	-	-	-
Bird <i>et al.</i> (2019)	3061	53,2	85,2	Estados Unidos	3	5mg BID=1194	PLB	-	-	-	-	15,2*	51,2/ 26,5/10,0; (25,2/7,0/1,9)	EFC+SFT	-	0,7 / (0,0)	2,6 / (0,4)	4,7 / (0,2)
Bird <i>et al.</i> (2019)	3061	53,7	86,9	Estados Unidos	3	10mg BID=1197	PLB	-	-	-	-	21*	58,2/ 31/15,2; (25,2/7,0/1,9)	EFC+SFT	-	0,9 / (0,0)	2,9 / (0,4)	4,9 / (0,2)
Kivitz <i>et al.</i> (2018)	3881	51,1	80,0	Estados Unidos	6	5mg BID=616	PLB	49,8	-	-	-	-	-	SFT	0,65	0,4	1,9	2,2
Kivitz <i>et al.</i> (2018)	3881	50,5	84,6	Estados Unidos	6	10mg BID=105	PLB	47,2	-	-	-	-	-	SFT	0,62	0,62	1,8	3,4
Tanaka <i>et al.</i> (2019)	209	58,9	86,0	Japão	3	5mg BID=104	-	51,4	1,9	7,6	-	-	79,8/68,3/46,2	EFC+SFT	-	0,0	0,96	-
Tanaka <i>et al.</i> (2019)	209	57,1	75,0	Japão	3	11mg SID=103	-	47,0	1,9	3,8	-	-	84,5/68,0/31,1	EFC+SFT	-	0,95	0,0	-
Lomonte <i>et al.</i> (2018)	226	49,6	89,6	Brasil	24	5mg BID=96	PLB	73,1	6,3	69,8	-	-	66,7/ 40,0/ 13,2	EFC+SFT	-	-	-	-
Lomonte <i>et al.</i> (2018)	226	50,8	89,0	Brasil	24	10mg BID= 73	PLB	80,8	17,8	76,7	-	-	66,7/ 50,0/38,9	EFC+SFT	-	-	-	-

SID = 1 vez ao dia; BID = 2 vezes ao dia; TOF = Tofacitinibe; ADA = Adalimumabe; MTX = Metotrexato; PLB = Placebo; TNFi = Inibidor de Fator de Necrose Tumoral; bDMARD = Drogas antirreumáticas modificadoras de doença - biológico; csDMARD: Drogas antirreumáticas modificadoras de doença - sintéticas convencionais; DAS28-CRP = escore de atividade da doença - eficácia em proteína C; DAS28-ESR = escore de atividade da doença - eficácia em VHS; ACR20/50/70 = critérios de resposta do American College of Rheumatology refletindo uma melhoria para o nível de 20%, 50% ou 70%; MACE = Eventos cardiovasculares adversos maiores.

EFFICACY AND SAFETY OF TOFACITINIB FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: A Systematic Review

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease primarily affecting the joints but can also impact other systems. Tofacitinib citrate (TOF) belongs to the class of Janus Kinase inhibitors and is used to reduce disease activity in patients with RA. **Objective:** this paper aims to summarize relevant information on the efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis, based on specific clinical scenarios. **Method:** A systematic review of the literature was conducted, focusing on randomized controlled clinical trials conducted between 2018 and 2024. The bibliographic search was guided by the PICO strategy, and the guiding question was: "Is Tofacitinib safe and effective in the treatment of patients with rheumatoid arthritis?" Data collected included sample size, patient profiles, treatment duration, region, dosage, control group, prior use of other medications, efficacy in ESR, efficacy in C-reactive protein, ACR20/50/70, outcomes, and significant adverse events. **Results:** the total sample from the selected studies amounted to 91,833 patients, predominantly female and with an average age over 50 years. Compared to placebo, TOF showed greater efficacy, especially at higher doses (from 5 mg BID to 10 mg BID). Regarding adverse events, there was a higher prevalence of herpes zoster and severe infections, at 3.27% and 2.13% of cases, respectively. Major adverse cardiovascular events (MACE) had an average of 0.2% across the studies, while malignancies had an average of 0.5%. **Conclusion:** TOF demonstrated a positive response in the treatment of RA, with a reduction in disease activity and few serious adverse events. However, while the primary outcome was favorable for most patients, further studies are needed to evaluate the safety of TOF over a longer period of time.

Keywords: Tofacitinib. Rheumatoid Arthritis. Efficacy. Safety.

Referências

BIRD, P.; HALL, S.; NASH, P.; CONNELL, C. A.; KWOK, K.; WITCOMBE, D. *et al.* Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomized clinical trials of tofacitinib. **RMD Open**, v. 5, n. 1, p. 742, fev. 2019.

BRASIL. **Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: Artrite Reumatoide**. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_artrite_reumatoide_cp_21_2020.pdf. Acesso em: 1 abr. 2024.

DEAKIN, C. T.; STAVOLA, B. L.; LITTLEJOHN, G.; GRIFFITHS, H.; CICIRIELLO, S.; YOUSSEF, P. Comparative Effectiveness of Adalimumab vs Tofacitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis in Australia. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 6, p. 232, 29 jun. 2023.

DIKRANIAN, A. H.; GONZALEZ, M. A.; WELLBORNE, F.; GRACIA, J. M. A.; TAKIYA, L.; STOCKERT, L. *et al.* Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by baseline body mass index: an analysis of pooled data from phase 3 studies. **RMD open**, v. 8, n. 1, p. 2103, 1 maio 2022.

FELSON, D. A proposed revision to the ACR20: The hybrid measure of American College of Rheumatology response. **Arthritis Care & Research**, v. 58, n. 2, p. 193-202, 15 mar. 2007.

FINCKH, A.; LIOU, L. B.; LEE, D. H.; KHAN, T. A.; KIM, H. J.; PARK, M. H. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 18, n. 10, p. 591-602, 2022.

KAINE, J.; TESSER, J.; TAKIYA, L.; DEMASI, R.; WANG, L.; SNYDER, M. *et al.* Re-establishment of efficacy of tofacitinib, an oral JAK inhibitor, after temporary discontinuation in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 39, n. 7, p. 2127–2137, 12 fev. 2020.

KHOSROW, F.; DESAI, R. J.; LEE, H.; LEE, S. B.; KIM, S. C. Tofacitinib and Risk of Malignancy: Results From the Safety of Tofacitinib in Routine Care Patients With Rheumatoid Arthritis (STAR- RA) Study. **Arthritis & Rheumatology**, v. 74, n. 10, p. 1648–1659, set. 2022.

KIVITZ, A.; COHEN, S.; KEYSTONE, E.; VOLLENHOVEN, R. F.; HARAOU, B.; KAINE, J. *et al.* A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a Phase 3 rheumatoid arthritis population. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 48, n. 3, p. 406–415, 19 jul. 2018.

LOMONTE, A. B. V.; RADOMINSKI, S. C.; MARCOLINO, F. M. D.; BRENOL, C. V.; ZERBINI, C. A. F.; GARCIA, E. G. *et al.* Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Brazil with rheumatoid arthritis. **Medicine**, v. 97, n. 31, p. 1609, ago. 2018.

MEDEIROS, M. M. DAS C.; OLIVEIRA, B. M. G. B.; CERQUEIRA, J. V. M.; QUIXADA, R. T. S.; OLIVEIRA, I. M. X. Correlação dos índices de atividade da artrite reumatoide (Disease Activity Score 28 medidos com VHS, PCR, Simplified Disease Activity Index e Clinical Disease Activity Index) e concordância dos estados de atividade da doença com vários pontos de corte numa população do nordeste brasileiro. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 6, p. 477–484, nov. 2015.

MORTEZAVI, M.; MYSLER, E. Clinical scenarios-based guide for tofacitinib in rheumatoid arthritis. **Therapeutic Advances in Chronic Disease** v. 14, 1 jan. 2023.

RADU, A. F.; BUNGAU, S. G. Management of Rheumatoid Arthritis: an Overview. **Cells**, v. 10, n. 11, p. 2857, 23 out. 2021.

SMOLEN, J. S.; CHOE, J. Y.; WEINBLATT, M. E.; EMERY, P.; KEYSTONE, E.; GENOVESE, M. C., *et al.* Pooled analysis of TNF inhibitor biosimilar studies comparing radiographic progression by disease activity states in rheumatoid arthritis. **RMD Open**, v. 6, n. 1, p. 1096, jan. 2020.

TANAKA, Y.; SUGIYAMA, N.; TOYOIZUMI, S.; LUKIC, T.; LAMBA, M.; ZHANG, R. *et al.* Modified- versus immediate-release tofacitinib in Japanese rheumatoid arthritis patients: a randomized, phase III, non-inferiority study. **Rheumatology**, v. 58, n. 1, p. 70–79, 17 ago. 2018.

WANG, M.; XUE, Y.; DU, F.; MA, L.; LU, L. J.; JIANG, L. *et al.* Continuation, reduction, or withdrawal of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. **Chinese Medical Journal**, v. 136, n. 3, p. 331–340, 5 fev. 2023.