



Comprar
AGORA!

TOFACITINIBE

- TERAPIA PROMISSORA PARA
O TRATAMENTO DO VITILIGO!

LITERATURA

Vitiligo é uma doença cutânea adquirida caracterizada clinicamente pelo desenvolvimento de máculas e manchas despigmentadas, causadas pela destruição autoimune seletiva dos melanócitos. Atualmente, não há cura definitiva para esta condição, a qual, muitas vezes causa sofrimento psicológico significativo para os pacientes.

As opções terapêuticas são limitadas e muitas vezes inadequadas. E embora a patogênese exata do vitiligo permaneça apenas parcialmente compreendida, acredita-se que a transdução do sinal IFN γ , mediada pela via canônica JAK-STAT (Janus quinase-signal transducers and activators of transcription), impulsiona a autoimunidade do vitiligo, sugerindo um papel terapêutico potencial para Inibidores de JAK no tratamento do vitiligo.



www.farmacam.com.br



NOME CIENTÍFICO

Citrato de Tofacitinibe

FÓRMULA MOLECULAR

C₁₆H₂₀N₆O

SINÔNIMOS

Xeljanz®, Tofacitinib, CP-690550,
3-((3R,4R)-4-methyl-3-(methyl(7H-pyr-
rolo[2,3-d]pyrimi-

DOSE USUAL:

5 – 10 mg por via oral
Duas vezes ao dia.

INDICAÇÕES:

- Vitiligo;
- Psoríase;
- Alopecia universal;
- Alopecia areata;



www.farmacam.com.br



MECANISMO DE AÇÃO

O tofacitinibe é um inibidor seletivo de JAK 1 e JAK3, com seletividade funcional para JAK2, que bloqueia as vias de transdução intracelular após a ligação de uma citocina ao seu receptor. Modula uma via de sinalização que influencia os processos celulares de hematopoiese e a função das células imunes. Os sinais nesta via surgem de interações citocina ou fator de crescimento-receptor na membrana celular. A inibição de JAK impede a fosforilação e ativação de Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição (STATs), que modulam a expressão gênica e outras atividades intracelulares. Como consequência, nenhuma resposta celular é desencadeada e a produção de citocinas é indiretamente suprimida. O tofacitinibe também modula a ação dos interferons e da interleucina-6, diminuindo a liberação de citocinas pelas células T auxiliares tipo 1 e tipo 17, que estão implicadas na patogênese da síndrome do desconforto respiratório agudo. Logo, ao inibir as citocinas JAK 1 e JAK3, o Tofacitinibe ajuda a controlar respostas imunes exacerbadas presentes na alopecia areata.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

Tmax, oral, comprimido de liberação imediata ou solução oral: 0,5 a 1 hora. Tmax, oral, comprimido de liberação prolongada: 4 horas.

Biodisponibilidade oral: 74%

Efeitos do alimento, comprimido de liberação imediata com refeição rica em gordura: Cmax diminuiu 32% e nenhum efeito na AUC. Efeitos dos alimentos, comprimido de liberação prolongada com refeição rica em gordura: Cmax aumentou 19% a 27%, Tmax aumentou aproximadamente 1 hora e nenhum efeito na AUC

Distribuição

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

Metabolismo

Fígado: 70%, principalmente via CYP3A4
Substrato: CYP3A4 (primário), CYP2C19 (menor)

Excreção

Excreção renal: 30% (65% inalterado)

Eliminação meia-vida

Comprimido ou solução oral de liberação imediata: 3 horas



ESTUDOS

Um caso de vitiligo de início recente em um paciente em uso de tofacitinibe e breve revisão de apresentações paradoxais com outras novas terapias direcionadas

Com os recentes avanços na compreensão da patogênese do vitiligo, os inibidores da Janus quinase (JAK) surgiram como uma nova modalidade de tratamento promissora, mas seus efeitos permanecem incompletamente elucidados. O tofacitinib, um inibidor oral de JAK 1/3 aprovado para o tratamento da artrite reumatóide, demonstrou anteriormente induzir uma repigmentação significativa no vitiligo. No entanto, como com outras novas terapias direcionadas, foram observados efeitos adversos cutâneos. Relatamos uma mulher de 36 anos com história de artrite reumatóide, refratária a múltiplas farmacoterapias, que iniciou tofacitinibe e posteriormente desenvolveu manchas despigmentadas progressivas consistentes com vitiligo de início recente.



Figura 1 - Desenvolvimento de vitiligo no dorso das mãos após quatro meses de tratamento com artrite reumatoide de citrato de liberação

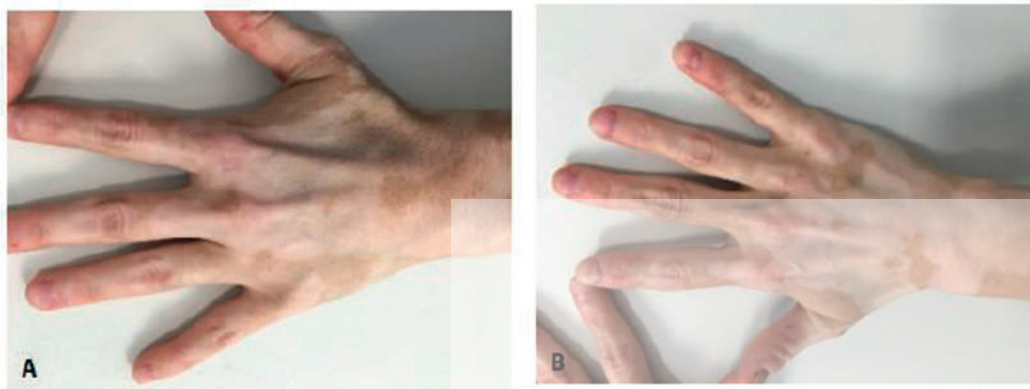


Figura 2 - Persistência de vitiligo no dorso das mãos após seis semanas após a suspensão do Tofacitinibe.



ESTUDOS

O tofacitinibe é um inibidor da Janus quinase aprovado para o tratamento da artrite reumatóide.

Outras indicações pendentes de ensaios clínicos e relatórios observacionais, como alopecia areata, vitiligo e dermatite atópica, estão sob avaliação (1-4). Nos últimos quatro anos, tratamos uma mulher de 30 anos com dor e inchaço das mãos e joelhos, a análise do líquido sinovial mostrou líquido inflamatório e o diagnóstico de artrite reumatoide soronegativa. Na tentativa de melhorar a artrite, um procedimento ortopédico foi realizado e a biópsia sinovial obtida mostrou inflamação sinovial crônica inespecífica. O paciente também se queixava de vitiligo que antecede a artrite há alguns anos. Ela iniciou Tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia e melhora acentuada foi observada em ambas as doenças com redução significativa em inchaço da dor e quase nenhuma queixa de artrite; suas lesões de vitiligo também melhoraram, tornando-se quase totalmente controlado após 4 meses de terapia contínua. As figuras 1 e 2 mostram o resultado da artrite e da pele doença. As informações de consentimento foram fornecidas pelo paciente.



Figura 1 - Resolução das lesões hipopigmentadas antes (a) e após as terapias (b).

Citrato de Tofacitinibe para o Tratamento do Vitiligo Uma Terapia Direcionada à Patogênese

O vitiligo é uma condição comum que costuma ser emocionalmente devastadora para os pacientes. No momento, nenhum tratamento confiável e eficaz está disponível. Avanços recentes no entendimento da patogênese do vitiligo sugerem que os inibidores da Janus quinase podem ser uma opção terapêutica. Relatamos um caso de vitiligo generalizado para o qual o tratamento com citrato de tofacitinibe, um inibidor oral de Janus quinase 1/3, resultou em repigmentação significativa. Os resultados sugerem que o tofacitinibe e outros inibidores da Janus quinase podem ser eficazes no tratamento do vitiligo. Estudos adicionais serão necessários para confirmar sua eficácia e explorar sua segurança.



ESTUDOS

Relato de um Caso

Uma mulher na faixa dos 50 anos apresentou-se para avaliação e tratamento de vitiligo, que havia sido disseminado e progressivo por aproximadamente 1 ano. O envolvimento crescente da face e das mãos estava causando preocupação significativa ao paciente. Usou pomada de triancinolona 0,1% (devido à necessidade de grande quantidade de medicação tópica no quadro de acometimento generalizado) e pomada de tacrolimus 0,1%, sem efeito. O tratamento com fototerapia UV-B de banda estreita havia sido iniciado recentemente; no entanto, após 3 tratamentos, o paciente continuou a observar a progressão do vitiligo e, portanto, procurou uma segunda opinião sobre o tratamento. Ela era saudável e negava história familiar de vitiligo ou outras condições autoimunes. A revisão completa dos sistemas foi negativa. (Figura 1 A), tronco e extremidades (Figura 2 A) envolvendo aproximadamente 10% da superfície corpórea, destacada com a lâmpada de Wood.



Figura 1. Testa do paciente antes e depois do tratamento com citrato de tofacitinibe.



Figura 2. Mãos do paciente antes e depois do tratamento com citrato de tofacitinibe.



www.farmacam.com.br



ESTUDOS

A possibilidade de continuar a fototerapia foi discutida, incluindo os meses de duração do tratamento necessários para obter a repigmentação, que geralmente é incompleta. 1 Dada a natureza progressiva e generalizada do vitiligo, as opções de tratamento limitadas e muitas vezes inadequadas e a preocupação do paciente, decidimos prosseguir com um ensaio terapêutico de um agente que, com base nos recentes avanços na compreensão do vitiligo, 2 pode render repigmentação mais rápida e completa.

O tratamento com citrato de tofacitinibe oral foi iniciado na dosagem de 5 mg em dias alternados. Após 3 semanas, a dosagem foi aumentada para 5 mg/dia (metade da dosagem aprovada para artrite reumatoide, que é de 5 mg duas vezes ao dia). Após 2 meses de terapia, repigmentação parcial da face e extremidades superiores era evidente. Após 5 meses, repigmentação da testa (Figura 1 B) e mãos (Figura 2B) estava quase completa, e as demais áreas envolvidas demonstraram repigmentação parcial. Aproximadamente 5% da superfície corporal total permaneceu despigmentada. O paciente tolerou o tofacitinibe sem efeitos adversos e os resultados do monitoramento laboratorial não revelaram anormalidades na contagem completa de células sanguíneas, creatinina sérica, função hepática ou lipídios durante o tratamento.

Uso eficaz de tofacitinibe oral e fototerapia em paciente com alopecia areata concomitante, vitiligo e psoríase em placas e inversa

Nesse estudo, foi relatado um paciente com Alopecia aerata concomitante, psoríase em placas e inversa e vitiligo que respondeu ao tratamento com tofacitinibe.

Relato de caso: Um senhor de 30 anos se apresentou queda de cabelo no couro cabeludo por <1 mês concomitante a manchas despigmentadas na face, tórax, cotovelos, dorso das mãos e pernas há 4 anos e queixava-se de lesões eritematosas e escamosas nos cotovelos e joelhos e eritema e prurido em ambas as axilas e fenda interglútea há 8 anos. Ele já havia recebido duas sessões de fototerapia para vitiligo sem melhora. Nenhum tratamento foi recebido para AA e psoríase. Foi prescrito injeção intralesional de triancinolona (ILT) para AA, esteroide tópico e tacrolimo para vitiligo e esteroide tópico para psoríase. Um mês depois, ele mostrou algum crescimento de cabelo em áreas previamente injetadas de AA, no entanto, novas áreas de perda de cabelo se desenvolveram; a melhora da psoríase foi modesta; e as lesões de vitiligo permaneceram inalteradas. Após duas rodadas de ILT para AA, pouca ou nenhuma resposta foi demonstrada e, nos meses seguintes, a AA progrediu para alopecia universal, envolvendo grandes áreas do couro cabeludo, sobrancelhas, cílios e pelos corporais, no entanto, novas áreas de perda de cabelo se desenvolveram; a melhora da psoríase foi modesta; e as lesões de vitiligo permaneceram inalteradas.

Após duas rodadas de ILT para AA, pouca ou nenhuma resposta foi demonstrada e, nos meses seguintes, a AA progrediu para alopecia universal, envolvendo grandes áreas do couro cabeludo, sobrancelhas, cílios e pelos corporais (Figura no entanto, novas áreas de perda de cabelo se desenvolveram; a melhora da psoríase foi modesta; e as lesões de vitiligo permaneceram inalteradas. Após duas rodadas de ILT para AA, pouca ou nenhuma resposta foi demonstrada e, nos meses seguintes, a AA progrediu para alopecia universal, envolvendo grandes áreas do couro cabeludo, sobrancelhas, cílios e pelos corporais (Figura1). Nesse ponto, prescrevemos tofacitinibe oral e fototerapia para tratar as três doenças de pele.



ESTUDOS

Ele iniciou tofacitinibe oral 5 mg duas vezes ao dia, juntamente com fototerapia ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB) três vezes por semana. Após o tratamento, todas as lesões psoriásicas melhoraram após 1 semana de tratamento e o crescimento de quase todo o couro cabeludo e pelos corporais ocorreu em 3 meses. Todas as lesões de vitiligo melhoraram com repigmentação perifolicular após três meses do início do tratamento. Apesar de nosso conselho para receber a vacina contra a gripe no início do tratamento, o paciente recusou e após 4 meses de tratamento, devido a 3-4 episódios de dor de cabeça e sintomas semelhantes aos da gripe, ele interrompeu o tofacitinibe por 1 mês. Portanto, em sua próxima visita, 5 meses após o início do tratamento, reiniciamos o tofacitinib com uma dose mais baixa de 5 mg por dia. Ele recebeu a vacina contra a gripe neste momento.



Figura 1 - Apresentação clínica de lesões cutâneas antes do início do tratamento com tofacitinibe e fototerapia. A e B, Alopecia areata do couro cabeludo. C, Vitiligo do dorso das mãos. D, Psoríase dos joelhos. E, Vitiligo da face lateral da perna. F, Psoríase e vitiligo da fenda glútea



ESTUDOS



Figura 2 - Manutenção da melhora dos distúrbios cutâneos um ano após início do tratamento com tofacitinibe e fototerapia. A e B, Crescimento quase completo do cabelo no couro cabeludo. C, E e F, Melhora das lesões de vitiligo. D e F, Resolução completa das lesões de psoríase

Tofacitinib é um inibidor JAK 1/3 que foi aprovado para o tratamento de artrite reumatóide, artrite psoriática e colite ulcerosa. No entanto, também tem sido usado para doenças inflamatórias da pele imunomediadas, como psoríase, vitiligo, AA e DA, com vários graus de eficácia e segurança. Nesse estudo, tanto a psoríase em placas quanto a psoríase inversa do paciente responderam ao tofacitinibe em 1 semana e alcançaram uma remissão em longo prazo.

INDICAÇÕES DE USO



www.farmacam.com.br

OS MEDICAMENTOS SÃO FUNDAMENTAIS PARA O ÊXITO DE VÁRIOS TRATAMENTOS, MAS A UTILIZAÇÃO INCORRETA DOS FÁRMACOS PODE PREJUDICAR ESSE PROCESSO, ALÉM DE AMEAÇAR O BEM-ESTAR DO ORGANISMO.

CONTRAINDICAÇÕES

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

REAÇÕES ADVERSAS

Metabólico endócrino: Aumento do nível de HDL (10% a 12%), Aumento do colesterol de lipoproteína de baixa densidade VLDL (15% a 19%)
Neurológico: dor de cabeça (3,4% a 9%)
Renal: doença infecciosa do trato urinário (2%)
Respiratório: Nasofaringite (2,8% a 14%), Infecção respiratória superior (3,8% a 6%)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas de vírus vivos/- O uso concomitante de Tofacitinibe e Vacinas de vírus vivos pode resultar em redução da eficácia da imunização. Fluconazol- O uso concomitante de Fluconazol e Tofacitinibe pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de tofacitinibe.

MONITORAMENTO

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

PRECAUÇÕES

Gestantes, lactantes e crianças sem indicação médica. As evidências disponíveis e/ou o consenso de especialistas são inconclusivos ou inadequados para determinar o risco do uso de a Tofacitinibe nessas situações.



REFERÊNCIAS

Fabricante/fornecedor 2023, Nguyen, Julie K; Schlichte, Megan J; Jogi, Reena; Alikhan, Mujahed; Patel, Anisha B. A case of new-onset vitiligo in a patient on tofacitinib and brief review of paradoxical presentations with other novel targeted therapies. *Dermatology Online Journal*. Volume 26, Issue 3. 2020. Tofacitinib-induced remission simultaneously in arthritis and vitiligo Morton Scheinberg¹, Sineida Berbert Ferreira², Durval do Carmo Barros Santos. DOI: 10.5152/eurjrheum.2020.20007. *Eur J Rheumatol* 2021; 8(1): 55-6. Brittany G. Craiglow, MD¹; Brett A. King, MD, PhD¹ *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1110-1112. doi:10.1001/jamadermatol.2015.1520. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Vitiligo: A Review of the Literature. Nicole Relke <https://orcid.org/0000-0003-3416-6765> and Melinda Gooderham <https://orcid.org/0000-0001-8926-0113> mgooderham@centrefordermatology.com View all authors and affiliations. Volume 23, Issue 3. <https://doi.org/10.1177/1203475419833609>. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. Author links open overlay panel Lucy Y. Liu BA a, James P. Strassner BS b, Maggi A. Refat MD b, John E. Harris MD, PhD b, Brett A. King MD, PhD. /Case Series. October 2015. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo A Pathogenesis-Directed Therapy Brittany G. Craiglow, MD¹; Brett A. King, MD, PhD¹ *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1110-1112. doi:10.1001/jamadermatol.2015.1520. Case report. *Bras. Dermatol*. 95 (4) • Jul-Aug 2020 • <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.08.032>. Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation. Melpone Komnitski Angelo Komnitski Amilton Komnitski Junior Caio César Silva de Castro. A case of new-onset vitiligo in a patient on tofacitinib and brief review of paradoxical presentations with other novel targeted therapies. 2020 Nguyen, Julie K; Schlichte, Megan J; Jogi, Reena; Alikhan, Mujahed; Patel, Anisha B. 2020. <https://doi.org/10.5070/D3263047978>. Tofacitinib combined with melanocyte protector α -MSH to treat vitiligo through dextran based hydrogel, Changxing Li, Qian Li, Pingjiao Chen, Wei Li, Wenyan Liu, Zhenjie Li, Yu Liu, Sanquan Zhang, Xibao Zhang. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.120549>. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):850-6. Review. Iorizzo M, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia: an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):379-90. Review. Ocampo-Garza J, Griggs J, Tosti A. New drugs under investigation for the treatment of alopecias. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(3):275-84. Review. Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(7):648-58. Review. Craiglow BG. Topical tofacitinib solution for the treatment of alopecia areata affecting eyelashes. *JAAD Case Rep*. 2018;4(10):988-9. Scheinberg M, de Lucena Couto Océa RA, Cruz BA, Ferreira SB. Brazilian Experience of the treatment of Alopecia Universalis with the Novel Antirheumatic Therapy Tofacitinib: a case series. *Rheumatol Ther*. 2017; 4(2):503-8. Jaller JA, Jaller JJ, Jaller AM, Jaller-Char JJ, Ferreira SB, Ferreira R, et al. Recovery of nail dystrophy potential new therapeutic indication of tofacitinib. *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):971-3. Ferreira SB, Scheinberg M, Steiner D, Steiner T, Bedin GL, Ferreira RB. Remarkable improvement of nail changes in alopecia areata universalis with 10 months of treatment with tofacitinib: a case report. *Case Rep Dermatol*. 2016;8(3):262-6. Scheinberg M, Ferreira SB. Reversal of alopecia universalis by tofacitinib: a case report. *Ann Intern Med*. 2016;165(10):750-1. BAYART CB, et al. Topical Janus Kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017; 77(1): 167-170. 2.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130
Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-9480



vendas@farmacam.com.br



WhatsApp (21) 2604-7350



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam