



[www.farmacam.com.br](http://www.farmacam.com.br)



# TOFACITINIBE

*Agente antirreumático*

*Redução do risco de morte em pacientes com COVID-19*

Covid-19 é uma doença viral causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Apesar do rápido desenvolvimento de vacinas, grande parte da população mundial continua em risco de contrair a Covid-19. Portanto, são necessárias terapias eficazes, seguras e de fácil administração para pacientes hospitalizados com Covid-19.

Manifestações graves da infecção por SARS-CoV-2 estão associadas a uma resposta imune exagerada impulsionada pela interleucina-6, fator de necrose tumoral  $\alpha$  e outras citocinas em um padrão chamado tempestade de citocinas.

Tofacitinibe, é um inibidor seletivo de Janus quinase (JAK) 1 e JAK3, administrado por via oral, com seletividade funcional para JAK2, que bloqueia as vias de transdução intracelular após a ligação de uma citocina ao seu receptor.

A síndrome de liberação de citocinas é uma complicação extremamente perigosa da doença de coronavírus 2019. Em estudo recente, o tofacitinibe mostrou ser eficaz e seguro no manejo desta síndrome. Tofacitinibe, também mostrou eficácia em pacientes hospitalizados com pneumonia por Covid-19, promovendo um menor risco de morte ou insuficiência respiratória.

## Nome Científico

*Citrato de Tofacitinibe*

## Sinônimos

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

## Fórmula Molecular

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O

## Classe Terapêutica

Agente Antirreumático Específico

## Dose usual

5 mg por via oral duas vezes ao dia

## Indicações

- Espondilite Anquilosante;
- Artrite idiopática juvenil poliarticular;
- Artrite psoriática;
- Artrite reumatoide (moderada a grave);
- Colite ulcerativa (moderada a grave);
- Repigmentação parcial de vitiligo;
- Redução do risco de morte e insuficiência respiratória em pacientes hospitalizados com Covid-19.

## MECANISMO DE AÇÃO

O tofacitinibe é um inibidor seletivo de Janus quinase (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. Assim, a ação do tofacitinibe em várias vias críticas da cascata inflamatória pode melhorar a lesão pulmonar progressiva e causada pela inflamação em pacientes hospitalizados com Covid-19.

## 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

## Tofacitinib reduz mortalidade na doença de coronavírus 2019 Tofacitinib em COVID-19

A síndrome de liberação de citocinas é uma complicação perigosa da doença de coronavírus 2019 (COVID-19). Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tofacitinibe no manejo dessa complicação.

Realizou-se um estudo retrospectivo que incluiu pacientes com COVID-19 com níveis de proteína C reativa (PCR) de 60 a 150 mg/L. Trinta e dois pacientes que receberam tofacitinib (grupo TOF) e 30 pacientes que não receberam nenhum medicamento anti-citocinas (grupo controle [CON]) foram incluídos. A mortalidade e a incidência de internação na unidade de terapia intensiva foram menores no grupo TOF do que no grupo CON (16,6% vs. 40,0%,  $p = 0,009$ ; e 15,6% vs. 50,0%,  $p = 0,004$ ). Houve uma diminuição significativa no volume da parte afetada dos pulmões ( $p = 0,022$ ) e um aumento significativo na saturação de oxigênio ( $p = 0,012$ ) no grupo TOF do que no grupo CON 7-10 dias após o início da administração de tofacitinibe.

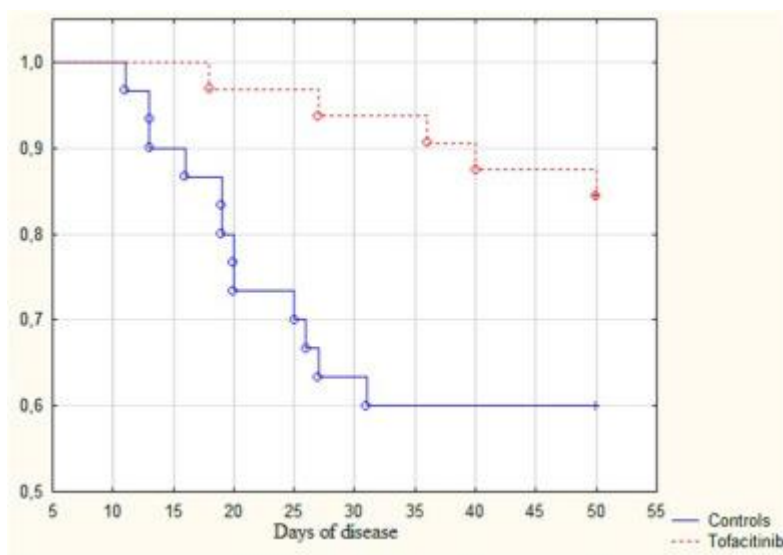


Fig. 1 - Curvas de sobrevida para pacientes com COVID-19 e síndrome de liberação de citocinas que não receberam tratamento com anticitocinas (grupo controle) e receberam tofacitinibe (grupo tofacitinibe).

O nível de PCR foi menor no grupo TOF do que no grupo CON (7 [3–22] vs. 20 [5–52] mg/L;  $p = 0,048$ ) 7–10 dias após o início da administração de tofacitinibe. Durante este período, o número de pacientes que ventilação mecânica ou em decúbito ventral aumentou no grupo CON em relação ao grupo TOF (26,7% vs. 0,0%,  $p = 0,002$ ; 33,3% vs. 6,7%,  $p = 0,020$ ). Não houve diferença significativa no desenvolvimento de infecções secundárias, lesão hepática ou renal e citopenia entre os dois grupos.

Concluiu-se que, tofacitinibe foi eficaz e seguro no manejo da síndrome de liberação de citocinas no COVID-19. Ensaio randomizados controlados duplo-cegos com tofacitinibe com e sem o uso simultâneo de glicocorticóides são necessários para confirmar nossos achados.

## Tofacitinibe em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia Covid-19

A eficácia e a segurança do tofacitinibe, um inibidor da Janus quinase, em pacientes hospitalizados com pneumonia por doença de coronavírus 2019 (Covid-19) não são claras. Foi atribuído aleatoriamente, em uma proporção de 1:1, adultos hospitalizados com pneumonia por Covid-19 para receber tofacitinibe na dose de 10 mg ou placebo duas vezes ao dia por até 14 dias ou até a alta hospitalar. O desfecho primário foi a ocorrência de óbito ou insuficiência respiratória até o dia 28, avaliada com o uso de uma escala ordinal de oito níveis (com pontuações variando de 1 a 8 e pontuações mais altas indicando pior condição). A mortalidade e a segurança por todas as causas também foram avaliadas.

Os resultados mostraram que um total de 289 pacientes foram randomizados em 15 locais no Brasil. No geral, 89,3% dos pacientes receberam glicocorticóides durante a internação. A incidência cumulativa de morte ou insuficiência respiratória até o dia 28 foi de 18,1% no grupo tofacitinibe e 29,0% no grupo placebo (razão de risco, 0,63; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,41 a 0,97;  $P = 0,04$ ). Morte por qualquer causa até o dia 28 ocorreu em 2,8% dos pacientes no grupo tofacitinibe e em 5,5% daqueles no grupo placebo (taxa de risco, 0,49; IC 95%, 0,15 a 1,63). A probabilidade proporcional de ter uma pontuação pior na escala ordinal de oito níveis com tofacitinibe, em comparação com placebo, foi de 0,60 (IC 95%, 0,36 a 1,00) no dia 14 e 0,54 (IC 95%, 0,27 a 1,06) no dia 28. Eventos adversos graves ocorreram em 20 pacientes (14,1%) no grupo tofacitinibe e em 17 (12

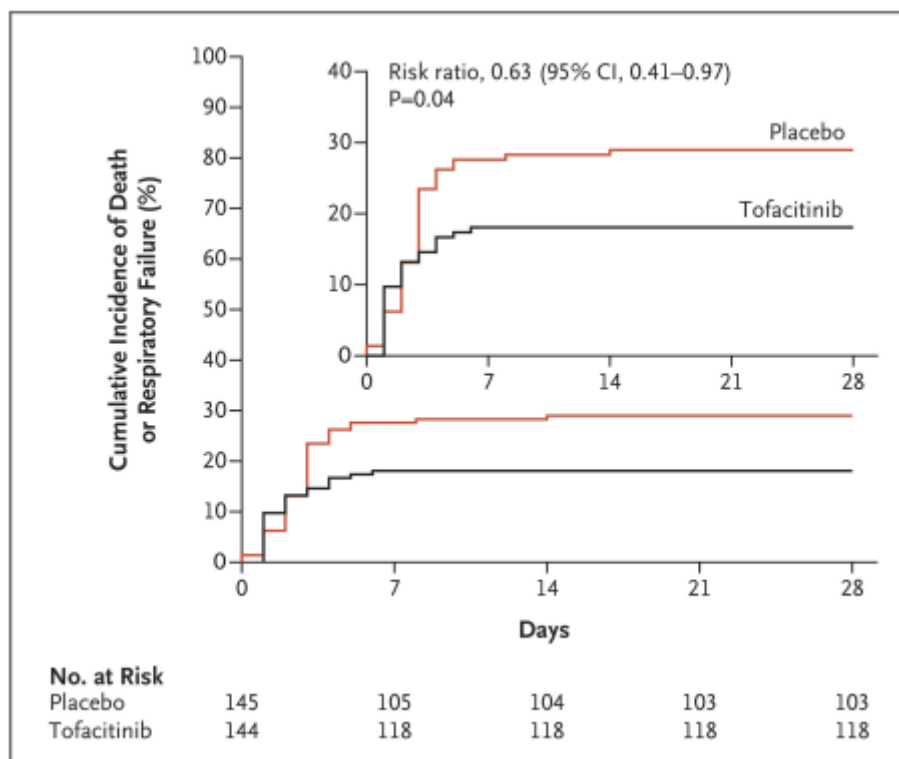


Fig 1 - Incidência Cumulativa do Resultado Primário.

O desfecho primário foi morte ou insuficiência respiratória até o dia 28.

Concluiu-se que entre os pacientes hospitalizados com pneumonia por Covid-19, o tofacitinibe levou a um menor risco de morte ou insuficiência respiratória até o dia 28 do que o placebo.

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que afeta aproximadamente 1% da população mundial. Atinge principalmente a membrana sinovial das articulações, levando a uma proliferação sinovial, lesão da cartilagem articular e erosões no tecido ósseo adjacente. A doença geralmente é progressiva e, se o processo inflamatório não for adequadamente suprimido, ocorre deformidade articular, levando a uma importante incapacidade funcional e incapacidade para o trabalho. Ao longo da última década, a terapia biológica foi estabelecida como um passo importante para o controle da doença naqueles pacientes que apresentaram falha após o tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras da doença. Apesar do crescente número de agentes biológicos com diferentes alvos imunológicos, um número significativo de pacientes não recebe o controle adequado da doença, ou ter o uso desses agentes limitado por causa de eventos adversos. Assim, a busca por novas moléculas com maior eficácia e melhor perfil de segurança está em andamento.

Este artigo enfoca um novo medicamento, o tofacitinibe, que é um medicamento antirreumático modificador da doença sintético para o tratamento da AR. Estudos pré-clínicos em modelos animais de artrite e transplante são revisados como base para o possível uso do tratamento com tofacitinibe em humanos. Quatro ensaios de Fase II (um intervalo de dose A e três B) com duração de 6 a 24 semanas em pacientes com AR mostraram melhorias significativas do American College of Rheumatology 20 já na semana 2 e sustentadas na semana 24 em dois estudos. Os estudos de Fase III de Tofacitinib na AR estão incluídos num programa clínico denominado Estudos ORAL. O acompanhamento a longo prazo de estudos em andamento contribuirá para um perfil de eficácia e segurança de tofacitinibe mais preciso.

### Repigmentação parcial de vitiligo

Vitiligo é uma doença que provoca manchas hipocrômicas e acrômicas que podem afetar desde pequenas áreas até todo o tegumento. Quanto às opções de tratamento, elas são escassas e, geralmente, pouco eficazes. Recentemente, alguns relatos de caso mostraram resultados positivos com o uso de inibidores da via JAK-STAT associados à fototerapia. Foi relatado o caso de uma paciente com artrite reumatoide associada ao vitiligo, em tratamento por dois anos apenas com uso oral de tofacitinibe 5mg duas vezes ao dia, na ausência de exposição à radiação UV, apresentou melhoria parcial inicial do quadro após oito meses de terapia e com melhoria contínua durante dois anos de tratamento.

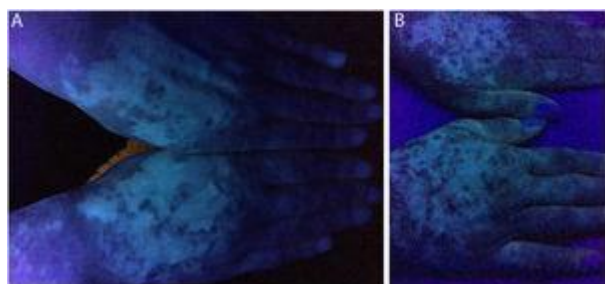


Fig 1. Mãos da paciente examinadas com lâmpada de Wood. (A), antes do tratamento, manchas acrômicas em ambas as mãos. (B), após dois anos de tratamento, nota-se melhoria na repigmentação em ambas as mãos.

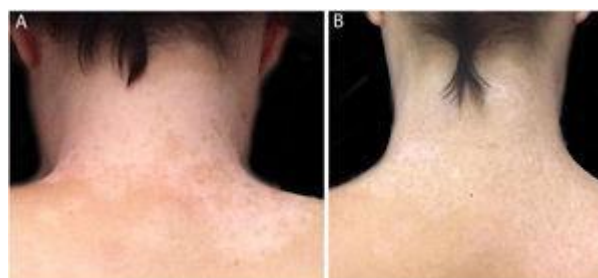


Fig 2. (A), antes do tratamento, inúmeras máculas hipocrômicas. (B), após dois anos de tratamento, a repigmentação está quase completa.

O metotrexato é o fármaco antirreumático de primeira linha mais utilizado. Relatamos os achados de um estudo de fase 3 de monoterapia com tofacitinibe, um inibidor oral da Janus quinase, em comparação com a monoterapia com metotrexato em pacientes com artrite reumatoide que não haviam recebido metotrexato ou doses terapêuticas de metotrexato anteriormente.

Foram designados aleatoriamente 958 pacientes para receber 5 mg ou 10 mg de tofacitinib duas vezes ao dia ou metotrexato em uma dose que foi aumentada incrementalmente para 20 mg por semana durante 8 semanas; 956 pacientes receberam um medicamento do estudo. Os desfechos coprimários no mês 6 foram a alteração média da linha de base na pontuação total de Sharp modificada por van der Heijde (que varia de 0 a 448, com pontuações mais altas indicando maior dano estrutural articular) e a proporção de pacientes com um American College of Rheumatology (ACR) 70 resposta ( $\geq 70\%$  de redução no número de articulações sensíveis e inchadas e  $\geq 70\%$  de melhora em três dos cinco outros critérios: avaliação do paciente de dor, nível de incapacidade, nível de proteína C reativa ou velocidade de hemossedimentação, avaliação global da doença pelo paciente e avaliação global da doença pelo médico).

Os resultados mostraram que as alterações médias no escore total de Sharp modificado da linha de base até o mês 6 foram significativamente menores nos grupos de tofacitinibe do que no grupo de metotrexato, mas as alterações foram modestas em todos os três grupos (0,2 pontos no grupo de 5 mg de tofacitinibe e  $<0,1$  ponto no grupo tofacitinib 10 mg, em comparação com 0,8 pontos no grupo metotrexato [ $P < 0,001$  para ambas as comparações]). Entre os pacientes que receberam tofacitinibe, 25,5% no grupo de 5 mg e 37,7% no grupo de 10 mg tiveram uma resposta ACR 70 no mês 6, em comparação com 12,0% dos pacientes no grupo metotrexato ( $P < 0,001$  para ambas as comparações). Herpes zoster se desenvolveu em 31 dos 770 pacientes que receberam tofacitinibe (4,0%) e em 2 dos 186 pacientes que receberam metotrexato (1,1%). Casos confirmados de câncer (incluindo três casos de linfoma) se desenvolveram em 5 pacientes que receberam tofacitinibe e em 1 paciente que recebeu metotrexato. O tofacitinib foi associado a aumentos nos níveis de creatinina e nos níveis de colesterol de lipoproteínas de baixa e alta densidade.

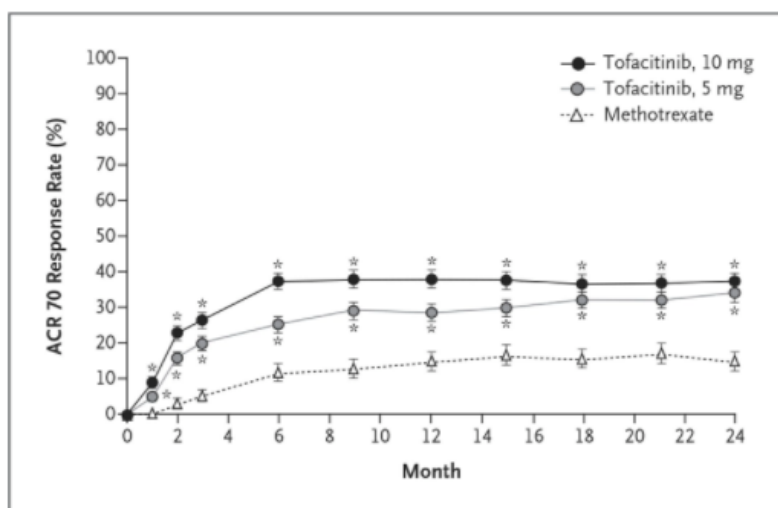


Figura 1. Respostas clínicas ao longo do tempo.

Concluiu-se que em pacientes que não haviam recebido previamente metotrexato ou doses terapêuticas de metotrexato, a monoterapia com tofacitinibe foi superior ao metotrexato na redução dos sinais e sintomas da artrite reumatoide e na inibição da progressão do dano estrutural da articulação.



## CONTRAINDICAÇÕES

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

## MONITORAMENTO

Não inicie tofacitinibe em pacientes com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>, contagem de linfócitos inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> ou nível de Hb inferior a 9 g/dL. Teste para tuberculose latente, triagem para hepatite viral e atualização de imunizações antes de iniciar o tratamento.

## PRECAUÇÕES

Gestantes, lactantes e crianças sem indicação médica.

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

## INTERAÇÕES

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

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

## EFEITOS COLATERAIS

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

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

Renal: doença infecciosa do trato urinário (2%)

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

## REFERÊNCIAS

Fabricante/fornecedor, 2022. Product Information: XELJANZ(R) XR oral extended-release tablets, tofacitinib oral extended-release tablets. Pfizer Labs (per manufacturer), New York, NY, 2020. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta, GA. 2016. Available from URL: <http://www.cdc.gov>. As accessed 2016-11-03. US Food and Drug Administration (FDA): Safety trial finds risk of blood clots in the lungs and death with higher dose of tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) in rheumatoid arthritis patients; FDA to investigate. US Food and Drug Administration (FDA). Silver Spring, MD. 2019. Available from URL: <https://www.fda.gov>. As accessed 2019-02-26. 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. Ccampo-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 Ocêa 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. Melpone Komnitskia, Angelo Komnitskib, Amilton Komnitski Juniorc, Caio César Silva de Castrod. Repigmentação parcial de vitiligo com tofacitinibe sem exposição à radiação ultravioleta. a Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. DOI: 10.1016/j.abdp.2019.08.011

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](mailto:vendas@farmacam.com.br)



WhatsApp (21) 2604-7350



[Facebook.com.br/farmacam](https://Facebook.com.br/farmacam)



[Instagram.com.br/farmacam](https://Instagram.com.br/farmacam)