

SUPERVISÃO

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Erica Tatiane da Silva - PEPTS/Fiocruz Brasília
Mariá Gonçalves Pereira da Silva - PEPTS/Fiocruz Brasília
Milene Rangel da Costa - NECTES/Faculdade de Farmácia/UFRJ
Túlio Eduardo Nogueira - PEPTS/Fiocruz Brasília

REVISÃO INTERNA

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde
Ana Carolina de Freitas Lopes - Ministério da Saúde
Lais Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - Ministério da Saúde

REVISÃO EXTERNA

Kelli Carneiro de Freitas Nakata – NATS/SES-MT

PROJETO GRÁFICO

Leonard Galvão – Ministério da Saúde
Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: mht.conitec@saude.gov.br

Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da COVID-19. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA	5
1.1 Descrição da tecnologia	5
1.2 Condição clínica	7
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....	9
2.1 Informações sobre registro	9
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)	10
3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO	13
3.1 Estratégia de busca.....	13
3.2. Ensaio clínico identificado	14
3.3. Resultados dos ensaios clínicos.....	18
4. PANORAMA DA TECNOLOGIA	26
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
REFERÊNCIAS	29
APÊNDICES.....	32

1. A TECNOLOGIA

1.1 Descrição da tecnologia

O tofacitinibe é um agente imunossupressor disponível no mercado sob o nome comercial Xeljanz® que atua inibindo de forma seletiva e reversível as enzimas Janus quinase (JAK)¹. As JAK são enzimas que participam da transdução de sinais intracelulares gerados a partir da interação de diferentes citocinas e fatores de crescimento com os seus respectivos receptores de membrana. Essas vias de sinalização são ativadas em diferentes processos celulares, como na hematopoiese, inflamação e resposta imunológica. As JAK atuam por meio de fosforilação e consequente ativação de seus substratos, em especial, os ativadores de transcrição (STAT), que são responsáveis pela ativação da expressão de diferentes genes. A via de sinalização JAK-STAT3 está envolvida na transdução intracelular do sinal da interleucina 6 (IL-6), uma importante citocina pró-inflamatória².

O tofacitinibe inibe preferencialmente a sinalização por receptores heterodiméricos de citocinas que se associam com JAK3 ou JAK1, com seletividade funcional sobre os receptores de citocinas que sinalizam por meio de pares de JAK2³. A inibição de JAK1 e JAK3 pelo tofacitinibe atenua a sinalização das interleucinas 2, 4, 6, 7, 9, 15 e 21 e de interferons tipo I e II, o que resulta na modulação da resposta imunológica e inflamatória³. Ao modular a ação dos interferons e da interleucina-6, o tofacitinibe tem o potencial de reduzir a liberação de citocinas pelas células T auxiliares do tipo 1 e do tipo 17, que estão implicadas na patogênese da síndrome do desconforto respiratório agudo⁴.

Ao atuar em diferentes vias de sinalização intracelular das cascatas inflamatórias, o tofacitinibe teria o potencial de mitigar os danos teciduais resultantes da resposta hiperinflamatória observada em pacientes hospitalizados com COVID-19. Diante desta hipótese, ensaios clínicos foram e estão sendo realizados com o objetivo de verificar a eficácia e a segurança do tofacitinibe no tratamento de pacientes hospitalizados em decorrência da infecção pelo vírus

SARS-CoV-2.

O tofacitinibe possui registro para comercialização no Brasil com indicação de uso em pacientes adultos acometidos por artrite reumatoide ativa moderada a grave ou artrite psoríaca ativa em caso de intolerância ou resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença¹. Também é indicado na indução e manutenção do tratamento de colite ulcerativa ativa moderada a grave em caso de resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina (AZA-6), 6-mercaptopurina (6-MP) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF)¹. O tofacitinibe também recebeu recomendação favorável à incorporação no SUS para as indicações previstas em bula.

O uso do tofacitinibe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer componente de sua formulação; pacientes com tuberculose ativa, infecções graves ou infecções oportunistas; pacientes com insuficiência hepática grave e mulheres grávidas ou que estejam amamentando¹.

O tofacitinibe está disponível na forma de comprimidos revestidos nas concentrações de 5 mg ou 10 mg em embalagens com 60 unidades¹. É produzido pela Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH (Alemanha) e importado e comercializado no Brasil pela empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Deve ser administrado por via oral e, em relação às indicações mencionadas, seu uso deve ser contínuo em dose de 5 mg duas vezes ao dia para artrite reumatoide e artrite psoríaca, interrompida somente sob orientação médica¹. Para a indicação colite ulcerativa, a posologia apresenta peculiaridades e a depender da intenção (indução ou manutenção do tratamento) pode ser necessário ajuste de dose a partir dos resultados observados com uso do medicamento¹.

Dentre os efeitos adversos graves mais frequentes associados ao uso do tofacitinibe estão a ocorrência de infecções graves como pneumonia, celulite, herpes zoster, infecção do trato urinário, diverticulite e apendicite, bem como infecções oportunistas em indivíduos com sistema imunológico comprometido¹.

1.2 Condição clínica

A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, identificado inicialmente na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019. O SARS-CoV-2 pertence ao subgênero Sarbecovírus da família *Coronaviridae*, sendo um dos sete coronavírus conhecidos por infectar humanos⁵. Em março de 2020, considerando o aumento exponencial de casos mundialmente, a Organização Mundial da Saúde declarou a COVID-19 como uma pandemia⁶. Até o início de agosto de 2021, o número de casos confirmados da doença alcançou cerca de 200 milhões e, nesse período, foram registradas mais de 4,2 milhões de mortes em decorrência da doença em todo o mundo⁷. O primeiro caso da doença confirmado no Brasil aconteceu em fevereiro de 2020. Desde então, até o início de agosto de 2021, foram registrados mais de 20 milhões de casos e cerca de 560 mil óbitos por COVID-19 no país⁸.

As manifestações clínicas da COVID-19 podem aparecer de dois a 14 dias após a exposição ao vírus e variam desde casos assintomáticos, passando por quadros leves até pacientes com doença grave e críticos. Dessa forma, o espectro de sintomas é amplo e inclui, mais frequentemente, febre ou calafrios, tosse, falta de ar ou dificuldade respiratória, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, perda do olfato ou do paladar, dor de garganta, congestão nasal ou coriza, náusea ou vômito e diarreia⁹.

Apesar de a maioria dos infectados apresentar apenas sintomas leves da doença, entre 15% e 20% dos casos evoluem a quadros graves¹⁰. No Brasil, entre fevereiro e agosto de 2020, cerca de 250 mil pacientes com 20 anos ou mais foram hospitalizados em decorrência de complicações da COVID-19 e, desses, 23% precisaram de ventilação mecânica invasiva e 38% faleceram¹¹. Os sinais e sintomas que indicam a piora do quadro clínico requerem especial atenção a fim de que cuidados médicos adequados sejam ofertados aos pacientes, inclusive a hospitalização quando necessária⁵.

Os mecanismos que culminam no agravamento da COVID-19 ainda não são completamente compreendidos. Evidências sugerem que uma resposta excessiva do sistema imunológico seja um dos fatores que causam a piora dos

pacientes. De fato, já foi observado que casos graves da doença cursam com elevada concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias que caracteriza a chamada síndrome da “tempestade de citocinas”. Dentre as citocinas envolvidas, a IL-6 desempenha papel principal, pois a sua ativação deflagra a ativação em cadeia de outras citocinas pró-inflamatórias, resultando em uma resposta hiperinflamatória¹². Dessa forma, medicamentos capazes de modular a atividade inflamatória, como é o caso do tofacitinibe, representam uma alternativa terapêutica potencial para tratar pacientes com COVID-19¹³.

No Brasil, as diretrizes para o tratamento medicamentoso em âmbito hospitalar da COVID-19 foram aprovadas em junho de 2021¹⁴. De acordo com o documento, as seguintes terapias estão indicadas para o tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19: anticoagulantes em dose profilática para tromboembolismo venoso e corticosteroides para pacientes em uso de oxigênio suplementar.

Quanto aos antimicrobianos, a diretriz recomenda uso restrito a pacientes com suspeita de infecção bacteriana associada. A diretriz recomenda contra o uso de rendesivir, hidroxicloroquina ou cloroquina, colchicina, associação de lopinavir e ritonavir, plasma convalescente, ivermectina e a associação de casirivimabe e imdevimabe. Embora o tofacitinibe conste entre as tecnologias listadas nas diretrizes consultadas para a construção das diretrizes brasileiras, este medicamento não foi contemplado nas questões clínicas respondidas no documento.

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

O tofacitinibe foi desenvolvido pela empresa Pfizer e lançado em 2012 nos Estados Unidos, com indicação inicial para o tratamento da artrite reumatoide¹⁵. Posteriormente, o medicamento foi aprovado no Japão (2013) e na União Europeia (2017). No Brasil, o primeiro registro concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso do tofacitinibe aconteceu em dezembro de 2014, o qual foi renovado em setembro de 2019, e inclui as indicações para o tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriásica e colite ulcerativa¹⁶.

Em fevereiro de 2017, a Conitec recomendou a incorporação do tofacitinibe no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave¹⁷. Posteriormente, em agosto de 2020, o medicamento foi incluído no PCDT do Ministério da Saúde para tratamento da artrite psoriásica ativa moderada a grave em adultos¹⁸. Adicionalmente, em junho de 2021, houve recomendação da Conitec para a incorporação do tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância aos medicamentos sintéticos convencionais¹⁹.

Em 28 de julho de 2021, a Anvisa recebeu da empresa Pfizer a solicitação de autorização temporária de uso emergencial do tofacitinibe para o tratamento de pacientes com COVID-19. O órgão tem até 30 dias para analisar o pedido e emitir um parecer²⁰. Até a data desta consulta (04 de agosto de 2021), não foram identificados registros de autorização de uso emergencial ou recomendação de aprovação acelerada sobre o tofacitinibe para tratamento de pacientes com COVID-19 em nenhum dos países pesquisados, a saber: Estados Unidos, Austrália, Canadá, Colômbia, Argentina, Singapura, Malásia e União Europeia.

2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)

Sítios eletrônicos de órgãos governamentais e de institutos que realizam avaliação de tecnologia em saúde (ATS) foram consultados com o objetivo de localizar avaliações a respeito do uso do tofacitinibe para tratamento de pacientes com COVID-19. A pesquisa foi realizada no dia 15 de julho de 2021, atualizada em 25 de agosto de 2021 e incluiu as instituições listadas no Apêndice 1.

Foram encontradas cinco avaliações que incluíram o uso do tofacitinibe para tratamento da COVID-19, elaboradas pelas agências *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) da Austrália, *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos, *Austrian Institute for Health Technology Assessment* (AIHTA), *Pan American Health Organization* (PAHO) e *Health & Family Welfare Department, Government of Kerala*, da Índia. O Quadro 1 apresenta as principais características das avaliações identificadas.

Quadro 1. Avaliações elaboradas por Agências, Órgãos e Institutos de ATS sobre o uso do tofacitinibe para o tratamento de pacientes com COVID-19.

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação
<i>National Health and Medical Research Council (NHMRC) da Austrália</i> ²¹	1º de julho de 2021, com última atualização em 20 de agosto de 2021	<i>Guidelines</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Há evidências limitadas em relação ao uso do tofacitinibe para o tratamento de pacientes com COVID-19 e seu impacto em desfechos relevantes para o paciente é incerto. - Recomenda-se que seu uso seja restrito a ensaios clínicos. - Até que novas evidências estejam disponíveis, não se recomenda o uso do tofacitinibe para tratamento da COVID-19 em crianças, adolescentes, gestantes, lactantes, indivíduos que necessitam de cuidados paliativos e idosos que vivem com fragilidade ou deficiência cognitiva. - Além da incerteza quanto aos benefícios para os pacientes com COVID-19, deve-se atentar para efeitos adversos associados ao uso do tofacitinibe, incluindo

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação
			ocorrência de trombose e aumento do risco de infecção grave.
<i>National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos</i> ²²	Última atualização em 4 de agosto de 2021	<i>Guidelines</i>	- O painel recomenda contra o uso de tofacitinibe para o tratamento de COVID-19. Seu uso deve ser restrito a ensaios clínicos. A recomendação foi classificada como forte, baseada em opiniões de especialistas.
<i>Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)</i> ²³	Abril de 2020, com última atualização e inclusão do tofacitinibe em 16 de julho de 2021 (atualização mensal)	Relatório de MHT (<i>Horizon Scanning</i>)	- Destaca que o tofacitinibe não está autorizado para uso em pacientes com COVID-19, seja pela <i>European Medicines Agency (EMA)</i> ou pela <i>Food & Drug Administration (FDA)</i> .
<i>Pan American Health Organization (PAHO)</i> ²⁴	Setembro de 2020, com inclusão do tofacitinibe na versão de 23 de junho de 2021 e última atualização em 5 de agosto de 2021	Síntese de evidências (<i>Rapid review</i>)	- A partir dos resultados do ensaio clínico NCT04469114, sugerem que o uso do tofacitinibe pode proporcionar um aumento na resolução ou melhora dos sintomas da COVID-19, além do possível aumento de eventos adversos graves. Ressaltam que a qualidade das evidências é muito baixa e que são necessários estudos adicionais.
<i>Health & Family Welfare Department, Government of Kerala, India</i> ²⁵	Última atualização em agosto de 2021	<i>Guidelines</i>	<p>- Considerar o uso do tofacitinibe apenas para pacientes não tratados previamente com tocilizumabe ou para aqueles em ventilação mecânica, que requerem 8L de O₂ ou FiO₂ > 0,4 ou níveis mais elevados de suporte respiratório por pelo menos 8 horas, sem ter apresentado melhora após 24 horas em tratamento padrão incluindo dexametasona.</p> <p>- Nos casos raros em que os corticosteroides não possam ser utilizados, considerar o uso do tofacitinibe para tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados não intubados que requerem suplementação de oxigênio.</p> <p>- A dose recomendada é de 10 mg, via oral, duas vezes ao dia, por 7 a 14 dias, devendo ser ajustada para pacientes com comprometimento renal ou hepático.</p> <p>- O tofacitinibe é contra-indicado em pacientes nas seguintes situações: contagem absoluta de linfócitos <500 células/mm³, contagem absoluta de neutrófilos <1.000 células/mm³ ou hemoglobina <8 g/dL; presença de infecções graves ativas; tuberculose ativa; em combinação com imunossuppressores potentes (ex: tocilizumabe, ciclosporina e azatioprina); grávidas e lactantes; pacientes em diálise ou com doença renal</p>

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação
			<p>em estágio terminal. Como o tofacitinibe pode levar ao prolongamento do intervalo PR, utilizar com cautela em pacientes com frequência cardíaca <60 bpm, anormalidades de condução, síncope, arritmias, doença cardíaca isquêmica ou insuficiência cardíaca.</p> <p>- O uso do tofacitinibe é reservado apenas a situações emergenciais com aprovação do Conselho Médico Institucional.</p>

No momento, o tofacitinibe não está incluído na última atualização da diretriz de manejo da COVID-19, publicada em 10 de agosto de 2021 pelo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* da Inglaterra²⁶. Por outro lado, o medicamento é mencionado na diretriz clínica sobre o tratamento da COVID-19 em pacientes com doenças reumatológicas autoimunes, inflamatórias e distúrbios metabólicos ósseos elaborada pelo NICE²⁷. Esta diretriz recomenda que as terapias com medicamentos modificadores do curso da doença, inibidores de JAK ou biológicos sejam interrompidas temporariamente para todos os pacientes adultos ou pediátricos com diagnóstico confirmado ou suspeito de COVID-19. Além disso, alerta que alguns medicamentos utilizados para o tratamento destes pacientes podem aumentar o risco associado à COVID-19, dentre eles o tofacitinibe.

Finalmente, o tofacitinibe é um dos medicamentos monitorados pela RAPID C-19 (*Research to access pathway for investigational drugs for COVID-19*), uma iniciativa que reúne diferentes agências de saúde do Reino Unido e cujo objetivo é subsidiar os sistemas de saúde com informações a respeito dos tratamentos para COVID-19 sob investigação, de forma a acelerar o acesso a medicamentos que demonstrem segurança e eficácia²⁸.

3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi composta por duas etapas. A primeira objetivou identificar estudos clínicos registrados acerca do uso do tofacitinibe para tratamento da COVID-19. As seguintes bases foram consultadas no período de 10 a 28 de julho de 2021, com atualização das buscas em 25 de agosto de 2021: *ClinicalTrials.gov*²⁹, *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*³⁰, *German Clinical Trials Register*³¹, *European Union Clinical Trials Register*³², *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*³³, *Cochrane COVID-19 Study Register*³⁴, *Chinese Clinical Trial Registry*³⁵, *CADTH Ongoing Trials for Drugs in the Prevention and Treatment of COVID-19*³⁶, Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC)³⁷ e na base de estudos registrados na Anvisa para prevenção ou tratamento de COVID-19³⁸. As bases *Integrity*³⁹ e *Cortellis*⁴⁰ foram consultadas no dia 30 de julho de 2021.

A estratégia de busca incluiu o termo referente ao medicamento ('tofacitinib'), seu nome comercial ('Xeljanz'), seus sinônimos ('tofacitinib citrate', 'tasocitinib'), bem como sua variação na língua portuguesa ('tofacitinibe', 'citrate de tofacitinibe', 'tasocitinibe') para as bases nacionais. Foram incluídos ensaios clínicos, randomizados ou não, a partir da fase 2, em que o tofacitinibe tenha sido utilizado para o tratamento da COVID-19. Não houve restrição quanto ao idioma.

Na segunda etapa, foi realizada busca nas bases MEDLINE (via *PubMed*), EMBASE (via Portal Periódicos Capes), Lilacs, Google Acadêmico, *Research Gate*, medRxiv e Authorea com o objetivo de localizar resultados publicados referentes aos ensaios clínicos conduzidos sobre o tofacitinibe no tratamento da COVID-19. Para a busca, além dos códigos de registro dos estudos previamente localizados, foram construídas estratégias de busca utilizando termos controlados e seus respectivos sinônimos (Apêndice 2). As buscas por publicações foram realizadas entre 15 e 28 de julho de 2021, sendo atualizadas em 25 de agosto de 2021.

3.2. Ensaios clínicos identificados

A busca por estudos clínicos com tofacitinibe para tratamento da COVID-19 resultou na identificação de 7 registros: 5 ensaios clínicos randomizados (quatro de fase 2, um de fase 2/3) e dois ensaios clínicos não-randomizados (um de fase 2 e um de fase 3). Dentre estes, dois estudos (NCT04469114 e NCT04750317) foram concluídos, dois encontram-se com *status* 'ativo, não recrutando' (IRCT20200329046892N2 e IRCT20200531047619N1), um reporta o status 'ativo recrutando' (NCT04415151), um apresenta *status* 'ativo, ainda não recrutando' (NCT04332042) e um foi cancelado antes do início do recrutamento (NCT04412252).

As características principais dos estudos ativos ou concluídos sobre tofacitinibe para tratamento da COVID-19 são apresentadas no Quadro 2. O estudo NCT04412252, registrado nos Estados Unidos, foi cancelado antes do início do recrutamento de participantes e, portanto, não será detalhado neste alerta. A justificativa apresentada no registro menciona a existência de outras pesquisas relacionadas ao SARS-CoV-2, incluindo ensaios alternativos com tofacitinibe.

Quadro 2. Ensaios clínicos identificados para avaliação do tofacitinibe no tratamento da COVID-19.

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
NCT04469114 STOP-COVID Brasil	Fase 2 Ensaio clínico randomizado, quádruplo-cego (participante, provedor de cuidado, investigador e avaliador de desfechos), multicêntrico, de grupos paralelos e controlado por placebo	Adultos hospitalizados com pneumonia por COVID-19 n=289	Braço 1: tofacitinibe 10mg VO duas vezes ao dia por 14 dias ou até a alta hospitalar. Braço 2: placebo de tofacitinibe	Morte ou insuficiência respiratória até o dia 28 definida segundo escala ordinal de 8 pontos do <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> (NIAID)	Estudo concluído Início: setembro de 2020 Término: janeiro de 2021
NCT04750317 TOFA-COV-2 Rússia	Fase 2 Ensaio clínico não-randomizado, aberto, unicêntrico e de grupos paralelos	Adultos com COVID-19 hospitalizados sem necessidade de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva no momento de admissão n= 414	Braço 1 (saturação de oxigênio $\leq 93\%$): tratamento local padrão e tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia no dia 1 e 5 mg duas vezes ao dia dos dias 2 a 5; dose reduzida para até 5 mg uma vez ao dia em pacientes com insuficiência renal moderada ou insuficiência hepática moderada Braço 2 (saturação de oxigênio $\leq 93\%$): tratamento local padrão Braço 3 (saturação de oxigênio $>93\%$): idem ao Braço 1 Braço 4 (saturação de oxigênio $>93\%$): idem ao Braço 2	Morte ou necessidade de ventilação mecânica até o dia 28 após internação	Estudo concluído Início: maio de 2020 Término: setembro de 2020

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
NCT04415151 I-TOMIC Estados Unidos	Fase 2 Ensaio clínico randomizado, triplo-cego (participante, provedor de cuidado e investigador), unicêntrico, de grupos paralelos e controlado por placebo	Adultos hospitalizados com SARS-CoV-2 e pneumonia, com necessidade de oxigênio suplementar, presença de marcadores sorológicos de inflamação e sem necessidade de ventilação mecânica n= 60 (previsto)	Braço 1: tofacitinibe 10 mg VO duas vezes ao dia até o retorno à condição clínica inicial de necessidade de oxigenação suplementar, seguida de dose de 5 mg VO duas vezes ao dia até o 14º dia. Braço 2: placebo de tofacitinibe	Proporção de indivíduos vivos e sem necessidade de qualquer forma de ventilação mecânica, oxigenação de alto fluxo ou ECMO no dia 14	Ativo, recrutando Início: outubro de 2020 Término previsto: dezembro de 2021
IRCT20200329046892N2 Irã	Fase 2/3 Ensaio clínico randomizado, duplo-cego (participante e provedor de cuidado), unicêntrico, de grupos paralelos, controlado por placebo	Adultos hospitalizados com COVID-19 grave n=60 (previsto)	Braço 1: combinação de tofacitinibe 10 mg VO uma vez ao dia por 14 dias ou até a alta hospitalar e rendesivir 100 mg IV uma vez ao dia por 14 dias ou até a alta hospitalar Braço 2: combinação de placebo de tofacitinibe e rendesivir 100 mg IV uma vez ao dia por 14 dias ou até a alta hospitalar	Tempo até melhora dos sintomas clínicos e parâmetros clínicos 14 dias após o início do tratamento	Ativo, não-recrutando Início: março de 2021 Término previsto: não-informado
IRCT20200531047619N1 Irã	Fase 3 Ensaio clínico, não randomizado, aberto, unicêntrico	Adultos hospitalizados com COVID-19 grave n=10 (se a resposta dos pacientes ao medicamento for boa durante o estudo, o número de pacientes no grupo de intervenção será aumentado)	Braço 1: tofacitinibe 5 mg VO duas vezes ao dia por 14 dias Braço 2: tratamento local padrão	Medidas diárias de saturação de oxigênio, frequência respiratória, frequência cardíaca e nível de consciência	Ativo, não-recrutando Início: agosto de 2020 Término previsto: não-informado

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
NCT04390061 TOFACoV-2 Itália	Fase 2 Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado, aberto e de grupos paralelos	Adultos de 18 a 65 anos hospitalizados com diagnóstico de pneumonia intersticial por COVID-19 n=116 (previsto)	Braço 1: combinação de tofacitinibe 10 mg VO duas vezes ao dia e hidroxicloroquina 200 mg VO três vezes ao dia, ambos por 14 dias Braço 2: hidroxicloroquina 200 mg VO três vezes ao dia por 14 dias	Prevenção de insuficiência respiratória grave no período de 14 dias, expressa como a taxa de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica para manter PaO ₂ /FIO ₂ >150	Ativo, ainda não está recrutando Início previsto: junho de 2020 Término previsto: outubro de 2020
NCT04332042 TOFACov Itália	Fase 2 Ensaio clínico, não-controlado e sem cegamento	Adultos de 18 a 65 anos com pneumonia intersticial sintomática por SARS-CoV-2 sem necessidade de ventilação mecânica no momento de admissão hospitalar n=50 (previsto)	Braço único: tofacitinibe 5 mg VO, dois comprimidos, duas vezes ao dia, por 14 dias	Taxa de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica até o dia 14 após internação	Ativo, ainda não está recrutando Início previsto: abril de 2020 Término previsto: julho de 2020

ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea. IV: intravenoso. VO: via oral.

3.3. Resultados dos ensaios clínicos

Foram encontrados resultados para dois dos ensaios clínicos listados acima: um artigo científico⁴¹ publicado em junho de 2021 no periódico *The New England Journal of Medicine* referente ao ensaio NCT04469114 (STOP-COVID) e um *preprint*⁴² disponibilizado na plataforma *Authorea* referente ao ensaio NCT04750317 (TOFA-COV-2). Os principais resultados destas publicações são apresentados a seguir:

NCT04469114 (STOP-COVID)

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de fase 2, controlado por placebo e de grupos paralelos. O objetivo do estudo foi investigar a eficácia e segurança do tofacitinibe associado à terapia padrão no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados com pneumonia decorrente da doença.

O estudo STOP-COVID foi financiado pela empresa Pfizer e conduzido pela Organização de Pesquisa Acadêmica do Hospital Israelita Albert Einstein, de São Paulo. O recrutamento de participantes aconteceu em 15 centros médicos do Brasil de 16 de setembro de 2020 a 13 de dezembro de 2020. A amostra foi composta por 289 participantes com idade média de 56 (± 14) anos e 65,1% do sexo masculino, alocados aleatoriamente na razão 1:1 para receberem tofacitinibe associado à terapia local padrão (grupo tofacitinibe; n=144) ou placebo de tofacitinibe associado à terapia local padrão (grupo placebo; n=145). A randomização foi estratificada por centro médico e o processo foi realizado com uso de um sistema de randomização central via *web*.

Para ser incluído no estudo, o paciente deveria ter 18 anos ou mais, apresentar diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 anteriormente à randomização (confirmado laboratorialmente por RT-PCR); apresentar sinais de pneumonia por COVID-19 confirmados em exames por imagem e ter sido hospitalizado há menos de 72 horas. Os principais critérios de exclusão considerados foram: estar utilizando ventilação mecânica invasiva ou não-

invasiva ou oxigenação extracorporeal por membrana (ECMO) no dia da randomização; apresentar quadro de trombose ou possuir histórico desta condição; apresentar situação de imunossupressão conhecida e estar em tratamento para qualquer tipo de câncer.

A intervenção consistiu na administração de 10 mg de tofacitinibe via oral duas vezes ao dia por até 14 dias ou alta hospitalar, o que ocorresse antes. Quando o participante foi intubado antes do período de 14 dias ou antes da alta hospitalar, a dose de tofacitinibe ou placebo foi mantida caso esta abordagem fosse considerada clinicamente apropriada pela equipe médica. Nesta situação, o comprimido foi dissolvido em água para administração via tubo de alimentação enteral. Uma dose reduzida de 5 mg de tofacitinibe duas vezes ao dia foi considerada em participantes com taxa de filtração glomerular estimada menor que 50 ml por minuto por 1.73 m², em participantes com insuficiência hepática moderada e naqueles com uso concomitante de um inibidor forte de CYP3A4 ou uso da combinação de um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor forte do CYP2C19.

Todos os participantes receberam a terapia local padrão para COVID-19 que incluiu glicocorticoides, anticoagulantes ou antivirais. A frequência de uso destes medicamentos no momento de inclusão no estudo foi similar entre os grupos tofacitinibe e placebo, respectivamente: glicocorticoides (79,2% *versus* 77,9%), anticoagulantes profiláticos (78,5% *versus* 77,2%), anticoagulantes terapêuticos (19,4% *versus* 22,1%) e antivirais (13,9% *versus* 12,9%). Não foi reportado o uso de antibióticos previamente à inclusão no estudo. O uso concomitante de outros inibidores de JAKs, agentes biológicos, inibidores de interleucina 1 e 6, imunossupressores potentes e de indutores potentes do CYP450 não foi permitido.

A medida de eficácia primária analisada foi o desfecho composto de óbito ou insuficiência respiratória durante os 28 dias de acompanhamento, esta última correspondendo aos escores 6 (hospitalizado, recebendo ventilação não-invasiva ou utilizando dispositivos de oxigênio de alto fluxo) e 7 (hospitalizado, recebendo ventilação mecânica invasiva ou ECMO), da escala ordinal de 8 pontos de severidade da doença do *National Institute of Allergy and Infectious*

Diseases (NIAID). Esta escala varia de 1 a 8 e escores mais altos indicam uma pior condição.

Os desfechos secundários de eficácia incluíram: incidência acumulada de morte até o dia 28, distribuição dos pacientes segundo os escores da escala NIAID nos dias 14 e 28, status de estar vivo e não hospitalizado nos dias 14 e 28, cura (definida como resolução da febre e tosse e o não uso de suporte de oxigênio ou ventilatório), duração da hospitalização e a duração da internação na unidade de terapia intensiva (UTI). A ocorrência e a gravidade de eventos adversos foram avaliadas e codificadas de acordo com o *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (versão 23.1).

Eficácia

Os principais resultados relacionados à eficácia estão apresentados no Quadro 3. A frequência de morte ou de insuficiência respiratória observadas até o dia 28 foi de 18,1% no grupo tofacitinibe e 29,0% no grupo placebo (RR: 0,63; IC 95%: 0,41 a 0,97; $p=0,04$). Resultados similares foram encontrados nas análises ajustadas quanto ao uso de glicocorticoides e ao escore do paciente segundo a escala NIAID.

Quadro 3. Principais resultados do estudo STOP-COVID (NCT04469114)⁴¹

Desfechos	Terapia padrão + tofacitinibe (N=144)	Terapia padrão + placebo (N=145)	Medida de efeito (IC 95%)	p-valor
Desfecho primário	n (%)			
Morte ou insuficiência respiratória no dia 28	26 (18,1)	42 (29,0)	RR 0,63 (0,41 a 0,97)	0,04
Desfechos secundários				
Morte no dia 28	4 (2,8)	8 (5,5)	HR 0,49 (0,15 a 1,63)	
Escore na escala ordinal de 8 pontos NIAID*				
No dia 14			OR 0,60 (0,36 a 1,00)	
1	110 (76,4)	96 (66,2)		
2	11 (7,6)	15 (10,3)		

Desfechos	Terapia padrão + tofacitinibe (N=144)	Terapia padrão + placebo (N=145)	Medida de efeito (IC 95%)	p-valor
3	1 (0,7)	2 (1,4)		
4	5 (3,5)	6 (4,1)		
5	7 (4,9)	6 (4,1)		
6	1 (0,7)	6 (4,1)		
7	7 (4,9)	9 (6,2)		
8	2 (1,4)	5 (3,4)		
No dia 28			OR 0,54 (0,27 a 1,06)	
1	129 (89,6)	119 (82,1)		
2	5 (3,5)	10 (6,9)		
3	0	1 (0,7)		
4	0	2 (1,4)		
5	4 (2,8)	1 (0,7)		
6	1 (0,7)	0		
7	1 (0,7)	4 (2,8)		
8	4 (2,8)	8 (5,5)		
Status no dia 14				
Vivo(a) e sem ventilação mecânica/ECMO	135 (93,8)	131 (90,3)	RR 1,04 (0,97 a 1,12)	
Vivo(a) e não hospitalizado(a)	121 (84,0)	111 (76,6)	RR 1,11 (0,99 a 1,24)	
Status no dia 28				
Vivo(a) e sem ventilação mecânica/ECMO	139 (96,5)	133 (91,7)	RR 1,06 (1,00 a 1,12)	
Vivo(a) e não hospitalizado(a)	134 (93,1)	129 (89,0)	RR 1,05 (0,97 a 1,13)	
Curado(a)	134 (93,1)	132 (91,0)	RR 1,03 (0,95 a 1,10)	

*Os escores na escala ordinal de 8 pontos do NIAID variam de 1 a 8, com escores mais altos indicando pior condição. Categorias: 1- não hospitalizado, sem limitações nas atividades; 2- não hospitalizado, com limitação nas atividades e/ou necessidade de oxigênio domiciliar; 3- hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar e sem necessidade de cuidados médicos; 4- hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar, mas exigindo cuidados médicos contínuos (condições médicas relacionadas à Covid-19 ou outras); 5- hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar por meio de dispositivos de baixo fluxo; 6- hospitalizado, recebendo ventilação não-invasiva ou utilizando dispositivos de oxigênio de alto fluxo; 7- hospitalizado, recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) e 8- morte. RR: risco relativo. OR: *odds ratio*. ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea. NIAID: *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*.

Em relação aos desfechos secundários, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os desfechos: morte por qualquer causa até o dia 28 (HR: 0,49; IC 95%: 0,15 a 1,63); piora no escore da escala NIAID nos dias 14 (OR: 0,6; IC 95%: 0,36 a 1,00) e 28 (OR: 0,54; IC 95%: 0,27 a 1,06); mediana de duração da internação hospitalar (HR:1,18; IC 95%: 0,94 a 1,48) e mediana da duração da internação em UTI (HR:1,11; IC 95%: 0,72 a 1,70).

Segurança

Foram registrados eventos adversos em 26,1% dos participantes que receberam tofacitinibe e em 22,5% dos pacientes do grupo placebo. A ocorrência de eventos adversos graves foi de 14,1% no grupo tofacitinibe e 12,0% no grupo placebo. Dentre os eventos adversos graves de especial importância, foram registradas situações de trombose venosa profunda (n=1), infarto agudo do miocárdio (n=1), taquicardia ventricular (n=1) e miocardite (n=1) no grupo tofacitinibe e de acidente vascular cerebral hemorrágico (n=1) e choque cardiogênico (n=1) no grupo placebo.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à incidência de infecções graves (3,5% *versus* 4,2% nos grupos tofacitinibe e placebo, respectivamente; RR: 0,83; IC 95%: 0,25 a 2,58). No grupo tofacitinibe, 11,3% dos participantes descontinuaram o tratamento devido à ocorrência de eventos adversos, enquanto este percentual foi de 3,5% no grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns que resultaram na interrupção do tratamento foram o aumento nos níveis de aminotransferase (4,2% *versus* 0,7% nos grupos tofacitinibe e placebo, respectivamente) e linfopenia (2,8% *versus* 1,4%, nos grupos tofacitinibe e placebo, respectivamente).

NCT04750317 (TOFA-COV-2)

Trata-se de um estudo controlado, não-randomizado, multicêntrico, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do tofacitinibe na redução do risco de ventilação mecânica invasiva ou morte em pacientes com COVID-19 comparativamente à terapia padrão. O estudo foi realizado em três clínicas da Universidade de Sechenov (Moscou, Rússia) e incluiu adultos hospitalizados com comprometimento pulmonar decorrente da COVID-19 de pelo menos 25%, saturação de oxigênio em repouso $\leq 93\%$ no ar ambiente, concentração aumentada de proteína C reativa (≥ 50 mg/L) e/ou febre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) persistente por pelo menos dois dias mesmo após tratamento com antiinflamatórios não-esteroidais ou paracetamol.

Foram excluídos pacientes com as seguintes condições: infecção coexistente; necessidade de ventilação mecânica invasiva; taxa de filtração glomerular estimada (eFGR) ≤ 30 ml/min/1,73 m²; níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato amino transferase (AST) de mais de 3 vezes em relação ao limite superior de normalidade e uso crônico de glicocorticoides, imunossupressores, inibidores de interleucina-6 ou glicocorticoides em altas doses para o tratamento de COVID-19.

Todos os pacientes recrutados para o estudo receberam terapia padrão de acordo com as diretrizes russas para tratamento da COVID-19, podendo incluir: oxigênio suplementar, hidroxiquina (400 mg duas vezes ao dia no dia 1 e 200 mg duas vezes ao dia nos dias 2 a 5), azitromicina, lopinavir-ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia), heparina de baixo peso molecular (estabelecida de acordo com o peso corporal e função renal) e dexametasona intravenosa em dose máxima diária de 16 mg. Os pacientes do grupo tofacitinibe receberam, além da terapia padrão, 10 mg do medicamento duas vezes ao dia no dia 1 e 5 mg duas vezes ao dia nos dias 2 a 5. A dose foi reduzida para 5 mg uma vez ao dia em pacientes com eFGR menor que 60 ml/min/1,73 m². De acordo com os autores, a dose e duração do tratamento com tofacitinibe foi definida de acordo com a dosagem aprovada para artrite reumatoide.

A medida de eficácia primária analisada foi o desfecho composto de

morte por todas as causas e necessidade de ventilação mecânica invasiva. Já os desfechos secundários incluíram mortalidade hospitalar por todas as causas e a necessidade de ventilação mecânica invasiva. Foram realizadas análises de subgrupos de acordo com a saturação de oxigênio e a necessidade de suplementação de oxigênio no momento de entrada no estudo. Os desfechos primários e secundários, quando alcançados, foram avaliados prospectivamente para pacientes do grupo tofacitinibe e retrospectivamente por meio da revisão dos prontuários para pacientes do grupo controle.

Foram incluídos no estudo 384 participantes, dos quais 55,2% eram homens, com mediana de idade de 60 anos (IIQ=48-70). Destes, 131 (34,1%) foram tratados com tofacitinibe e terapia padrão e 253 (65,9%) receberam somente o tratamento padrão.

Eficácia

Os principais resultados relacionados à eficácia estão apresentados no Quadro 4. Dentre os 257 participantes com taxa de saturação de oxigênio $\leq 93\%$ no momento de inclusão no estudo (grupo 1), 72 (28,0%) foram tratados com tofacitinibe associado à terapia padrão e 185 (72,0%) receberam somente a terapia padrão. Foram observadas diferenças entre os grupos em relação a algumas características de base como, por exemplo, maior número de pacientes recebendo glicocorticoides no grupo tofacitinibe em relação ao grupo controle (43,7% *versus* 21,1%; $p=0,001$). Neste grupo de pacientes com saturação de oxigênio $\leq 93\%$, não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação ao desfecho primário composto 'morte ou ventilação mecânica' (HR: 0,92; IC 95%: 0,33 a 2,56). Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos desfechos secundários ventilação mecânica invasiva (HR: 0,46; IC 95%: 0,11 a 1,99) e morte (HR: 1,25; IC 95%: 0,44 a 3,54).

Quadro 4. Principais resultados do estudo TOFA-COV-2 (NCT04750317)⁴²

Desfechos	Tofacitinibe n (%)	Controle n (%)	Hazard Ratio (IC 95%)	p- valor
Grupo 1: saturação de oxigênio ≤93% (n=257)	72 (28,0)	185 (72,0)	-	-
Morte ou ventilação mecânica invasiva	9 (12,5)	26 (14,1)	0,92 (0,33 a 2,56)	0,87
Ventilação mecânica invasiva	5 (6,9)	24 (13,0)	0,46 (0,11 a 1,99)	0,30
Morte	8 (11,1)	21 (11,4)	1,25 (0,44 a 3,54)	0,67
Grupo 2: saturação de oxigênio ≥94% (n=127)	59 (46,4)	68 (63,6)	-	-
Morte ou ventilação mecânica invasiva	1 (1,7)	3 (4,4)	0,83 (0,07 a 9,44)	0,88
Ventilação mecânica invasiva	0	3 (4,4)	NA	NA
Morte	1 (1,7)	3 (4,4)	1,10 (0,10 a 12,46)	0,94

NA: não se aplica.

Em relação aos 127 participantes com taxa de saturação de oxigênio de 94% ou mais (grupo 2) no momento de inclusão no estudo, 59 (46,4%) receberam tofacitinibe associado à terapia padrão e 68 (53,6%) somente a terapia local padrão. A proporção de pacientes tratados com glicocorticoides e heparinas de baixo peso molecular foi significativamente mais alta no grupo tofacitinibe em relação ao grupo controle ($p < 0,01$). Assim como no grupo 1, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tofacitinibe e controle quanto ao desfecho primário composto de morte ou ventilação mecânica invasiva (HR: 0,83; IC 95%: 0,07 a 9,44), o mesmo ocorrendo para o desfecho secundário morte (HR: 1,10; IC 95%: 0,10 a 12,46). Nenhum paciente do grupo tofacitinibe necessitou de ventilação mecânica invasiva e 3 (4,4%) participantes do grupo controle precisaram ser intubados durante a internação ($p = 0,25$) e morte.

Segurança

Foram observados eventos adversos em 34 (26,0%) dos 131 pacientes do grupo tofacitinibe. Houve interrupção do tratamento com tofacitinibe em 7 (5,3%) pacientes devido a uma rápida deterioração respiratória ($n = 2$) ou eventos

adversos graves (n=5), incluindo infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (n=1), sepse bacteriana (n=2), trombose da veia jugular (n=1) e colite bacteriana (n=1).

4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

Quadro 5. Forças e fraquezas do tofacitinibe para o tratamento da COVID-19.

Forças	Fraquezas
<p>O tofacitinibe, por meio da inibição das vias de sinalização mediadas por JAK, poderia prevenir a resposta hiperinflamatória que ocorre nos pacientes com COVID-19, evitando desfechos como a necessidade de ventilação mecânica invasiva e óbito.</p> <p>A apresentação em comprimidos pode facilitar a administração aos pacientes, reduzindo o risco de infecções associadas a infusões. Além disso, não requer refrigeração, o que facilita seu armazenamento e distribuição.</p> <p>É um medicamento já incorporado no SUS para tratamento de outras patologias, que tem seu perfil de segurança conhecido.</p>	<p>Até o momento, apenas dois ensaios clínicos tiveram seus resultados publicados, sendo um ainda em <i>preprint</i> (sem revisão por pares). Os estudos apresentaram resultados contraditórios quanto à eficácia do tofacitinibe na prevenção de ventilação mecânica e morte em pacientes hospitalizados com COVID-19.</p> <p>As evidências disponíveis ainda são limitadas e, por isso, a maioria das agências internacionais restringem o uso do tofacitinibe a ensaios clínicos.</p>

Fonte: Elaboração própria.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diferentes fármacos da classe dos inibidores de Janus quinase (JAK) vêm sendo estudados como potenciais tratamentos para a COVID-19 por inibirem a fosforilação de proteínas-chave envolvidas nas cascatas de sinalização que modulam a ativação das respostas imunológica e inflamatória. Dentre esses, o tofacitinibe, disponibilizado comercialmente pelo nome Xeljanz®, é um inibidor seletivo reversível das JAKs capaz de inibir preferencialmente as vias de sinalização JAK3 ou JAK1, com seletividade funcional sobre os receptores de

citocinas que sinalizam por meio de pares de JAK2, o que resulta na modulação da resposta imunológica e inflamatória⁴.

Ao todo, existem sete ensaios de fase 2 e 3 em andamento ou concluídos com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tofacitinibe no tratamento de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19. Apenas dois destes já possuem resultados publicados: o ensaio randomizado STOP-COVID (NCT04469114), financiado pela empresa Pfizer e realizado no Brasil, e o ensaio clínico não randomizado TOFA-COV-2 (NCT04750317) realizado na Rússia. No primeiro, que incluiu 289 participantes, verificou-se uma redução significativa do risco de óbito ou insuficiência respiratória dentre aqueles que receberam tofacitinibe associado ao tratamento padrão comparado ao grupo tratado com placebo e tratamento padrão (RR: 0,63; IC 95%: 0,41 a 0,97). Já no estudo TOFA-COV-2, que inclui 384 participantes, não foi observada diferença significativa entre os grupos 'tratamento padrão e tofacitinibe' *versus* 'tratamento padrão' para os mesmos desfechos, tanto para pacientes com saturação de oxigênio normal no início do estudo como para aqueles com saturação abaixo de 93%.

O tofacitinibe apresenta registro sanitário em diversos países com indicação para tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriásica e colite ulcerativa, incluindo o Brasil, onde está contemplado nos PCDTs do Ministério da Saúde para as mesmas indicações. No entanto, até a data desta consulta não foram identificados autorização de uso emergencial ou registro do tofacitinibe para tratamento de pacientes com COVID-19 em nenhuma das fontes consultadas. No momento, a Anvisa analisa a solicitação de autorização temporária de uso emergencial do tofacitinibe para tratamento da COVID-19 apresentada pela empresa Pfizer, porém a deliberação final da agência sobre o pleito ainda não foi divulgada.

Considerando que as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do tofacitinibe para tratamento de pacientes com COVID-19 ainda são escassas, diferentes agências reguladoras como o *National Institute of Health* (NIH), dos Estados Unidos, e o *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), da Austrália, recomendam que o uso do medicamento para esta indicação ocorra

somente no contexto de ensaios clínicos. Alertam, ainda, sobre o risco de eventos adversos associados ao uso do tofacitinibe já conhecidos, como o aumento do risco de infecções graves e de trombose.

Diversos estudos clínicos ainda estão em andamento, de forma que à medida que seus resultados forem disponibilizados, novas evidências poderão subsidiar futuras avaliações sobre a eficácia e segurança do uso do tofacitinibe para o tratamento da COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de medicamentos registrados. [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=xeljanz>
2. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious Diseases*. Abril de 2020;20(4):400-402.
3. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez JB, Dowty ME, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. Março de 2016; 34(2):318-328.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. Março de 2020;395(10229):1033-1034.
5. Ministério da Saúde. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>
6. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
7. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
8. Brasil. Secretarias Estaduais de Saúde. Coronavírus no Brasil. Disponível em: https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html
9. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
10. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Emergency Medicine*. Abril de 2020;58(4):711–2.
11. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*. Abril de 2021;9(4):407–18.
12. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. Novembro de 2020;30(6):1-9.
13. Palasiewicz K, Umar S, Romay B, Zomorodi RK, Shahrara S. Tofacitinib therapy intercepts macrophage metabolic reprogramming instigated by SARS-CoV-2 Spike protein. *European Journal of Immunology*. Junho de 2021;10.1002/eji.202049159.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Diretrizes

Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso [Internet]. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapII.pdf

15. Clarivate Analytics. Tofacitinib Cortellis. 2021.

16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de medicamentos. [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=xeljanz>

17. Relatório de recomendação: Tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença. [Internet]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_Tofacitinibe_AR_FIN_AL_241_2016.pdf

18. Relatório de recomendação: Citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriaca ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos. [Internet]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Tofacitinibe_Artrite_Psorica_537_28_2020_final.pdf

19. Relatório de recomendação: Citrato de tofacitinibe para o tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais. [Internet]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210629_Relatorio_631_tofacitinibe_RCU_Final.pdf

20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa recebe pedido de uso emergencial de medicamento Tofacitinibe. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-recebe-pedido-de-uso-emergencial-de-medicamento-tofacitinibe>

21. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. [Internet]. Disponível em: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/nJOybE>

22. NIH COVID-19 Treatment Guidelines - Immunomodulators Under Evaluation for the Treatment of COVID-19. [Internet]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/summary-recommendations/>

23. AIHTA Policy Brief N.:002_V15 2021: COVID-19, HSS/Horizon Scanning, Living Document [Internet]. Áustria; Julho de 2021. Disponível em: https://eprints.aihta.at/1234/134/Policy_Brief_002_Update_07.2021.pdf

24. Pan American Health Organization (PAHO). Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 5 August 2021. [Internet]. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-1921021_eng.pdf?sequence=51&isAllowed=y

25. Health & Family Welfare Department, Government of Kerala. COVID-19: Treatment Guidelines for Kerala state Version 4. [Internet]. India; Agosto de 2021. Disponível em: <https://dhs.kerala.gov.in/wp-content/uploads/2021/08/Kerala-state-Covid-19-Treatment-guidelines-V4-August-5.pdf>

26. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 (NG191) [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
27. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: rheumatological autoimmune, inflammatory and metabolic bone disorders. [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng167>
28. National Institute for Health and Care Excellence. Research to access pathway for investigational drugs for COVID-19 (RAPID C-19) [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/covid-19/rapid-c19>
29. Clinical Trials [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
30. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/ictrp/en/>
31. German Clinical Trials Register. [Internet]. Disponível em: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=start
32. EU Clinical Trials Register [Internet]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
33. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Internet]. Disponível em: <https://www.anzctr.org.au/Default.aspx>
34. Cochrane COVID-19 Study Register [Internet]. Disponível em: <https://covid-19.cochrane.org/>
35. Chinese Clinical Trial Registry. [Internet]. Disponível em: <http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx>
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ongoing Trials for Drugs in the Prevention and Treatment of COVID-19. [Internet]. Disponível em: <https://covid.cadth.ca/treatment/ongoing-trials-for-drugs-in-the-prevention-and-treatment-of-covid-19/>
37. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos [Internet]. Disponível em: <https://ensaiosclinicos.gov.br>
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/arquivos/ensaios-clinicos-covid.pdf>
39. Integrity. [Internet]. Disponível em: <https://integrity.clarivate.com/integrity/xmlxsl/>
40. Cortellis. [Internet]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>
41. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. The New England Journal of Medicine. Julho de 2021;385(5):406-415.
42. Moiseev S, Bulanov N, Zykova A, Brovko M, Novikov P, Akulkina L, et al. Tofacitinib versus standard of care treatment in patients with COVID-19: a multicenter non-randomized controlled study. Authorea. Julho de 2021. (*preprint*)

APÊNDICES

Apêndice 1

A pesquisa por documentos de agências de avaliação de tecnologias em saúde foi realizada no dia 15/7/2021, com atualização em 25/8/2021, e incluiu as seguintes instituições:

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra;
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá;
Scottish Health Technologies Group (SHTG) – Escócia;
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Austrália;
Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) – Alemanha;
Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) – Áustria;
European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA);
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) – Colômbia;
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) – Argentina;
National Institute of Health (NIH) - Estados Unidos
Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS) - Malásia
Health Technology Wales (HTW) - País de Gales

Apêndice 2

Estratégia de busca na base de dados *Medline* via *Pubmed*

Data: 25/8/2021

```
(((((("Coronavirus"[Mesh]) OR ((coronavirus* or coronavirus* or coronavirinae* or Coronavirus* or Coronovirus* or Wuhan* or Hubei* or Huanan or "2019-nCoV"[Title/Abstract] or 2019nCoV or nCoV2019 or "nCoV-2019"[Title/Abstract] or "COVID-19"[Title/Abstract] or COVID19 or "CORVID-19"[Title/Abstract] or CORVID19 or "WN-CoV"[Title/Abstract] or WNCov or "HCoV-19"[Title/Abstract] or HCoV19 or CoV or "2019 novel*"[Title/Abstract] or Ncov or "n-cov"[Title/Abstract] or "SARS-CoV-2"[Title/Abstract] or "SARSCoV-2"[Title/Abstract] or "SARSCoV2"[Title/Abstract] or "SARSCoV2"[Title/Abstract] or SARSCov19 or "SARS-Cov19"[Title/Abstract] or "SARSCov-19"[Title/Abstract] or "SARS-Cov-19"[Title/Abstract] or Ncovor or Ncorona* or Ncorono* or NcovWuhan* or NcovHubei* or NcovChina* or NcovChinese*)) OR (((respiratory*[Title/Abstract] AND (symptom*[Title/Abstract] OR disease*[Title/Abstract] OR illness*[Title/Abstract] OR condition*)) [Title/Abstract] OR "seafood market*" [Title/Abstract] OR "food market*" [Title/Abstract] AND (Wuhan* [Title/Abstract] OR Hubei* [Title/Abstract] OR China* [Title/Abstract] OR Chinese* [Title/Abstract] OR Huanan*)) [Title/Abstract])) OR ("severe acute respiratory syndrome*" [Title/Abstract])) OR (((outbreak* [Title/Abstract] OR wildlife* [Title/Abstract] OR pandemic* [Title/Abstract] OR epidemic*) [Title/Abstract] AND (China* [Title/Abstract] OR Chinese* [Title/Abstract] OR Huanan*)) [Title/Abstract])) OR ((corona* [Title/Abstract] OR corono*) [Title/Abstract] AND (virus* [Title/Abstract] OR viral* [Title/Abstract] OR virinae*) [Title/Abstract])) AND ((tofacitinib) OR (Xeljanz) OR (tofacitinib citrate) OR (tasocitinib)) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))
```

Estratégia de busca na base de dados *Embase*

Data: 25/8/2021

```
('coronavirus disease 2019'/mj OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab OR '2019 novel coronavirus infection':ti,ab OR '2019-ncov disease':ti,ab OR '2019-ncov infection':ti,ab,kw OR 'covid':ti,ab OR 'covid 19':ti,ab OR 'covid 2019':ti,ab OR 'covid-19':ti,ab OR 'covid19':ti,ab OR 'sars coronavirus 2 infection':ti,ab OR 'sars-cov-2 disease':ti,ab OR 'sars-cov-2 infection':ti,ab OR 'sars-cov2 disease':ti,ab OR 'sars-cov2 infection':ti,ab OR 'sarscov2 disease':ti,ab OR 'sarscov2 infection':ti,ab OR 'wuhan coronavirus disease':ti,ab OR 'wuhan coronavirus infection':ti,ab OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'ncov 2019 disease':ti,ab OR 'ncov 2019 infection':ti,ab OR 'novel coronavirus 2019 disease':ti,ab OR 'novel coronavirus 2019 infection':ti,ab OR 'novel coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'novel coronavirus infection 2019':ti,ab) AND ('tofacitinib':ti,ab OR 'xeljanz':ti,ab OR 'tasocitinib':ti,ab OR 'tofacitinib citrate':ti,ab)
```