BOCA
BOLETIM DE CONJUNTURA

TOFACITINIBE NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: MECANISMO DE AÇÃO, EFICÁCIA, SEGURANÇA E USO NO CONTEXTO BRASILEIRO

TOFACITINIB IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: MECHANISM OF ACTION, EFFICACY, SAFETY AND USE IN THE BRAZILIAN CONTEXT

TOFACITINIB EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: MECANISMO DE ACCIÓN, EFICACIA, SEGURIDAD Y USO EN EL CONTEXTO BRASILEÑO

https://doi.org/10.56238/bocav25n83-040

Data de submissão: 30/09/2026 **Data de publicação:** 30/10/2026

Eduardo Pereira dos Santos
Graduando do Curso de Farmácia
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)
E-mail: eduardopereira258@gmail.com

Pedro Henrique Rosa Luz
Graduando do Curso de Farmácia
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)
E-mail: ph98132@gmail.com

Alberto de Andrade Reis Mota
Professor do Curso de Farmácia
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)
E-mail: alberto.mota@uniceplac.edu.br

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica caracterizada por sinovite persistente e destruição articular progressiva. O tofacitinibe, um inibidor oral das quinases Janus (JAK), estabeleceu-se como uma alternativa terapêutica aos medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos. Esta revisão narrativa, com buscas finalizadas em outubro de 2026, analisa a eficácia clínica, o perfil de segurança e os critérios de dispensação do fármaco no Sistema Único de Saúde (SUS). A seleção reuniu 19 fontes, sendo 12 artigos científicos e 7 documentos oficiais e normativos. A literatura demonstra a eficácia expressiva do tofacitinibe, confirmada por respostas superiores do American College of Rheumatology (ACR20/50/70) e reduções nos índices do Disease Activity Score 28 (DAS28-VHS e DAS28-PCR), tanto em monoterapia quanto em associação ao metotrexato. No entanto, o ensaio de segurança pós-comercialização ORAL Surveillance demonstrou que o tofacitinibe não atingiu o critério de não-inferioridade em relação aos inibidores do fator de necrose tumoral (iTNF) quanto à incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e neoplasias malignas — especialmente câncer de pulmão e linfoma — em pacientes com 50 anos ou mais e pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (YTTERBERG et al., 2022). Enquanto diretrizes internacionais e a bula do medicamento passaram a recomendar avaliação de risco-benefício individualizada em pacientes com

65 anos ou mais, fumantes ou ex-fumantes e portadores de fatores de risco cardiovascular ou de malignidade, a atualização de 2026 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde manteve o tofacitinibe a partir da segunda linha de tratamento da AR após falha aos MMCD sintéticos convencionais, concentrando as alterações na harmonização do rastreamento de tuberculose latente e na retirada da apresentação intravenosa do abatacepte, sem estabelecer restrição absoluta baseada apenas na faixa etária (BRASIL, 2026a; BRASIL, 2026b). Conclui-se que a utilização do tofacitinibe na AR moderada a grave refratária aos MMCD convencionais requer estratificação de risco individualizada e monitoramento farmacoterapêutico contínuo.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide. Tofacitinib. Inibidores de Janus Quinases. Segurança do Paciente. Sistema Único de Saúde. Farmacovigilância.

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by persistent synovitis and progressive joint destruction. Tofacitinib, an oral Janus kinase (JAK) inhibitor, is a therapeutic alternative to biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) (BIRD et al., 2019). This narrative literature review, with searches completed in October 2026, evaluates the clinical efficacy, safety profile, and dispensing criteria for tofacitinib within the Brazilian Unified Health System (SUS). The final selection included 19 sources (12 scientific articles and 7 official and regulatory documents). The literature demonstrates the clinical efficacy of tofacitinib through American College of Rheumatology response rates (ACR20/50/70) and reductions in the Disease Activity Score 28 (DAS28-ESR and DAS28-CRP), both as monotherapy and combined with methotrexate. However, the post-marketing safety trial ORAL Surveillance demonstrated that tofacitinib did not meet non-inferiority criteria compared to tumor necrosis factor inhibitors (anti-TNF) regarding Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and malignancies (particularly lung cancer and lymphoma) in patients aged 50 years or older with at least one additional cardiovascular risk factor (YTTERBERG et al., 2022). While international guidelines and product labeling introduced individualized risk-benefit assessment warnings for patients aged 65 years or older, current or past smokers, and those with cardiovascular or malignancy risk factors, the 2026 update of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT) of the Brazilian Ministry of Health maintained tofacitinib from the second line of treatment after conventional synthetic DMARD failure, focusing on harmonizing latent tuberculosis screening and removing intravenous abatacept without imposing an absolute age-based restriction (BRASIL, 2026a; BRASIL, 2026b). In conclusion, the use of tofacitinib in moderate-to-severe RA refractory to conventional DMARDs requires individualized risk stratification and continuous pharmacotherapeutic monitoring.

Keywords: Arthritis Rheumatoid. Tofacitinib. Janus Kinase Inhibitors. Patient Safety. Unified Health System (Brazil). Pharmacovigilance.

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada por sinovitis persistente y destrucción articular progresiva. El tofacitinib, un inhibidor oral de las quinasas Janus (JAK), se ha establecido como una alternativa terapéutica a los medicamentos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad (MMCE) biológicos. Esta revisión narrativa, con búsquedas finalizadas en octubre de 2026, analiza la eficacia clínica, el perfil de seguridad y los criterios de dispensación del fármaco en el Sistema Único de Salud (SUS). La selección reunió 19 fuentes, siendo

12 artículos científicos y 7 documentos oficiales y normativos. La literatura demuestra la eficacia expresiva del tofacitinib, confirmada por respuestas superiores del American College of Rheumatology (ACR20/50/70) y reducciones en los índices del Disease Activity Score 28 (DAS28-VHS y DAS28-PCR), tanto en monoterapia como en asociación al metotrexato. Sin embargo, el ensayo de seguridad poscomercialización ORAL Surveillance demostró que el tofacitinib no alcanzó el criterio de no-inferioridad con relación a los inhibidores del factor de necrosis tumoral (iTNF) en cuanto a la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y neoplasias malignas — especialmente cáncer de pulmón y linfoma — en pacientes con 50 años o más y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (YTTERBERG *et al.*, 2022). Mientras que directrices internacionales y el prospecto del medicamento pasaron a recomendar evaluación de riesgo-beneficio individualizada en pacientes con 65 años o más, fumadores o exfumadores y portadores de factores de riesgo cardiovascular o de malignidad, la actualización de 2026 del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas (PCDT) del Ministerio de Salud mantuvo el tofacitinib a partir de la segunda línea de tratamiento de la AR tras fallo a los MMCE sintéticos convencionales, concentrando las alteraciones en la armonización del rastreo de tuberculosis latente y en la retirada de la presentación intravenosa del abatacepte, sin establecer restricción absoluta basada únicamente en el rango etario (BRASIL, 2026a; BRASIL, 2026b). Se concluye que la utilización del tofacitinib en la AR moderada a grave refractaria a los MMCE convencionales requiere estratificación de riesgo individualizada y monitoreo farmacoterapéutico continuo.

Palabras clave: Artritis Reumatoide. Tofacitinib. Inhibidores de Janus Quinasas. Seguridad del Paciente. Sistema Único de Salud. Farmacovigilancia.

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica de ampla ocorrência mundial. Manifesta-se essencialmente pelo acometimento sinovial simétrico, dor, rigidez matinal e pela destruição progressiva das cartilagens e estruturas ósseas articulares. De acordo com o Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021), cerca de 17,6 milhões de pessoas viviam com a doença no mundo em 2020. As projeções epidemiológicas são de crescimento, apontando para 31,7 milhões de casos até 2050, impulsionadas pelo envelhecimento populacional (GBD 2021 RHEUMATOID ARTHRITIS COLLABORATORS, 2023). O impacto da doença vai além das limitações físicas: os prejuízos à qualidade de vida e a consequente incapacidade para o trabalho geram custos substanciais para os sistemas públicos de saúde.

O tratamento da AR passou por transformações profundas nas últimas três décadas. O surgimento dos Medicamentos Antirreumáticos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) sintéticos convencionais, liderados pelo metotrexato, estabeleceu a base do tratamento inicial. A introdução dos MMCD biológicos (MMCDb) e dos MMCD sintéticos alvo-específicos (MMCDsae) ampliou as opções terapêuticas para pacientes com resposta inadequada aos esquemas iniciais (BIRD et al., 2019). Destaca-se, nesta última categoria, o tofacitinibe. Sendo um inibidor oral de moléculas pequenas direcionado às enzimas Janus quinases (JAK), atua na modulação intracelular de vias de sinalização de múltiplas citocinas pró-inflamatórias (CRISPINO; CICCIA, 2021).

A European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) e a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) incluíram os inibidores de JAK como opções equivalentes aos MMCDb após falha dos tratamentos convencionais (SMOLEN et al., 2026; MOTA et al., 2021). A via oral do tofacitinibe apresenta vantagens clínicas concretas, como a maior conveniência posológica e a eliminação do desconforto associado à administração parenteral dos imunobiológicos. Modificar a sinalização celular, contudo, não garante um benefício clínico isento de riscos. O bloqueio crônico das vias JAK-STAT altera a homeostase imune e hematopoiética, levantando preocupações válidas sobre o perfil de segurança em longo prazo (PALMROTH et al., 2021).

Este estudo se justifica pela necessidade de analisar criticamente as evidências disponíveis. Existe uma lacuna interpretativa entre a eficácia clínica demonstrada em ensaios controlados e os alertas rigorosos de segurança emitidos por estudos pós-comercialização. É relevante analisar como esses dados se relacionam com as exigências regulatórias e os novos critérios de dispensa do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.

A questão que orienta este estudo é como o SUS, por meio de suas diretrizes regulatórias atuais, tem harmonizado as evidências internacionais de eficácia e os recentes alertas de toxicidade da classe dos inibidores de JAK para orientar o uso seguro do tofacitinibe. O objetivo consiste em descrever o perfil de eficácia e segurança deste medicamento, contrastando a literatura científica com os critérios institucionais de dispensação no contexto do tratamento da AR na rede pública.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE E A VIA JAK-STAT

A resposta inflamatória na Artrite Reumatoide é desencadeada pela interação entre predisposição genética (como a presença de alelos HLA-DRB1) e fatores ambientais, principalmente o tabagismo, culminando na perda da tolerância imunológica a peptídeos citrulinados autorreativos. A infiltração da membrana sinovial por linfócitos T CD4+, linfócitos B, macrófagos e fibroblastos levam à secreção desregulada de citocinas pró-inflamatórias, com predomínio do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α) e das Interleucinas 1, 6 e 17 (IL-1, IL-6 e IL-17) (CRISPINO; CICCIA, 2021). Essa ativação citocínica estimula a osteoclastogênese através do sistema RANK/RANKL e a produção de metaloproteinases da matriz, causando degradação da cartilagem e erosão do osso subcondral.

Diversas citocinas envolvidas na manutenção da sinovite crônica — como a IL-6, o Interferon-gama (IFN-γ) e as interleucinas de cadeia gama comum (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21) — não apresentam atividade enzimática direta em seus receptores de superfície, dependendo da via de sinalização intracelular JAK-STAT (Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription). A família de tirosina quinases citoplasmáticas JAK é composta por quatro enzimas: JAK1, JAK2, JAK3 e TyK2 (CRISPINO; CICCIA, 2021).

O processo ocorre em cadeia. A ligação da citocina induz a oligomerização do receptor, aproximando as moléculas de JAK associadas à sua cauda citoplasmática. As JAKs sofrem transfosforilação ativadora e criam locais de ancoragem no receptor para as proteínas STAT. Uma vez fixadas e fosforiladas, as STATs são liberadas, dimerizam e migram para o núcleo celular. Em seguida, atuam como fatores de transcrição para dezenas de genes pró-inflamatórios e de sobrevivência celular (PALMROTH et al., 2021).

2.2 FARMACOCINÉTICA E MECANISMO DE AÇÃO DO TOFACITINIBE

O tofacitinibe atua como um inibidor sintético seletivo desta família enzimática. Em ensaios acelulares, demonstra uma potente inibição funcional de JAK1 e JAK3, evidenciando menor afinidade por JAK2 e uma atividade residual sobre TyK2. Ao bloquear competitivamente o local de ligação do ATP no domínio catalítico dessas enzimas, o medicamento impede a transfosforilação e a consequente ativação das proteínas STAT (BIRD et al., 2019).

Sua biodisponibilidade oral é de aproximadamente 74%, garantindo uma absorção rápida com picos plasmáticos atingidos entre 0,5 e 1 hora. Com apenas 40% de ligação às proteínas plasmáticas, apresenta um baixo potencial de deslocamento por competição. Seu metabolismo ocorre principalmente no fígado (cerca de 70%) e é mediado pela isoenzima CYP3A4 e, secundariamente, pela CYP2C19. Por isso, é necessário avaliar e ajustar a dose quando houver uso concomitante de inibidores ou indutores potentes do citocromo P450. A excreção dos 30% restantes ocorre de forma inalterada pela via renal. Como sua meia-vida de eliminação é curta, de aproximadamente 3 horas, a formulação de liberação imediata exige administração duas vezes ao dia (PFIZER, 2026).

O impacto dessa inibição reflete-se em redes imunológicas vastas. O bloqueio simultâneo de JAK1/JAK3 interrompe a ação das IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, travando a diferenciação e proliferação de linfócitos T, B e células *Natural Killer* (NK). Paralelamente, inibir a sinalização de IL-6 (via JAK1/JAK2) suprime a atividade das células Th17 e diminui a produção hepática de reagentes de fase aguda, como a Proteína C-Reativa (PCR) (CRISPINO; CICCIA, 2021)

Os efeitos da inibição parcial sobre outros sistemas fisiológicos ajudam a compreender os efeitos adversos descritos. Como a via JAK2 desempenha um papel crítico na mediação da sinalização da eritropoietina, do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e da trombopoietina, essa modulação pode desencadear anemia e neutropenia. Além disso, a inibição de JAK1/JAK2 perturba a regulação lipídica, provocando o aumento dos níveis plasmáticos de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos (YTTERBERG et al., 2022).

Para mapear a dinâmica dessa inibição nos tecidos humanos, Palmroth et al. (2021) conduziram um estudo mecanístico e translacional com 16 participantes tratados com tofacitinibe (5 mg, 12/12 horas) durante três meses. As biópsias sinoviais revelaram uma redução expressiva das assinaturas transcricionais de citocinas inflamatórias. Apesar desse resultado, a dimensão reduzida da amostra e o foco laboratorial limitam a extrapolação direta dos dados para resultados clínicos em longo prazo (PALMROTH et al., 2021).

2.3 EFICÁCIA CLÍNICA: PROGRAMAS ORAL E MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

A validação clínica do tofacitinibe sustenta-se no programa de ensaios de Fase III designado ORAL (*Oral Rheumatoid Arthritis Phase 3 Trials*). As investigações cobriram um espectro amplo, desde a monoterapia em pessoas sem tratamentos prévios até a combinação com MMCDsc em quadros refratários aos agentes biológicos anti-TNF (BIRD et al., 2019).

Os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR20, ACR50, ACR70) estruturam a avaliação da eficácia desses ensaios, medindo reduções proporcionais (20%, 50% e 70%) na contagem de articulações dolorosas e com edema. Esses critérios estão associados a melhorias na avaliação global e nos reagentes inflamatórios, em conjunto com o *Disease Activity Score 28* (DAS28) (SMOLEN et al., 2026). Na prática clínica, é necessário diferenciar o DAS28-VHS (Velocidade de Hemossedimentação) e o DAS28-PCR. A literatura alerta que, de forma geral, o uso dos pontos de corte do DAS28-PCR pode superestimar as taxas de remissão clínica quando comparado ao DAS28-VHS, uma discrepância metodológica inerente aos próprios índices (FLEISCHMANN et al., 2015). Essa diferença geral exige cautela na interpretação das métricas, fator que se torna particularmente relevante durante o tratamento com tofacitinibe, visto que o fármaco bloqueia a sinalização celular da IL-6 e diminui a síntese de PCR.

Os resultados de eficácia mostraram-se evidentes. O ensaio ORAL Solo testou o medicamento em monoterapia após falhas terapêuticas anteriores, registrando uma taxa de resposta ACR20 de 59,8% em três meses, contra 26,7% no grupo placebo (FLEISCHMANN et al., 2012). Já o ORAL Standard comparou o tofacitinibe (em associação com o metotrexato) com o adalimumabe. No sexto mês, 51,5% das pessoas sob tofacitinibe atingiram o limiar ACR20, em comparação com 47,2% no grupo do anticorpo monoclonal e 28,3% no grupo controle (VAN VOLLENHOVEN et al., 2012). Na população altamente refratária avaliada no ensaio ORAL Step, a resposta ACR20 no terceiro mês foi de 41,7% para a dose de 5 mg duas vezes ao dia e de 48,1% para a dose de 10 mg duas vezes ao dia, contra 24,4% no grupo placebo (BURMESTER et al., 2013).

A manutenção desse benefício também foi observada. Ao avaliar dados retrospectivos coletados ao longo de nove anos (de maio de 2015 a maio de 2024), Ekin et al. (2024) analisaram 112 pacientes, cujo tempo mediano de uso do tofacitinibe foi de 32,5 meses. Os autores observaram taxas de permanência no tratamento superiores a 50% após cinco anos. A eficácia foi demonstrada pela manutenção da redução dos índices DAS28-VHS e DAS28-PCR, acompanhada de um perfil de

tolerabilidade favorável em condições de prática clínica, fora do ambiente controlado dos ensaios clínicos (EKIN et al., 2024).

2.4 PERFIL DE SEGURANÇA: ALERTAS CARDIOVASCULARES, ONCOLÓGICOS E O ENSAIO ORAL SURVEILLANCE

O ensaio ORAL Surveillance foi um estudo clínico de segurança pós-comercialização, randomizado, aberto e com desenho de não inferioridade. Seu objetivo foi avaliar especificamente o risco de eventos cardiovasculares e de neoplasias malignas associado ao tofacitinibe (5 mg e 10 mg duas vezes ao dia), em comparação com os inibidores do TNF (adalimumabe ou etanercepte) (YTTERBERG et al., 2022; PFIZER, 2026).

O estudo incluiu 4.362 pacientes com AR ativa em uso concomitante de metotrexato, com idade igual ou superior a 50 anos e portadores de pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional (tabagismo atual, hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, histórico familiar de doença coronariana prematura, doença arterial coronariana prévia ou doença extra-articular associada à AR) (YTTERBERG et al., 2022; PFIZER, 2026).

Os resultados mostraram que o tofacitinibe não cumpriu o critério de não-inferioridade para os dois desfechos coprimários, dado que o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para as doses combinadas ultrapassou o limiar pré-especificado de 1,8 (YTTERBERG et al., 2022). Para os eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) — compostos por infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e morte cardiovascular —, a razão de risco (hazard ratio [HR]) das doses combinadas de tofacitinibe em comparação com o inibidor de TNF foi de 1,33 (IC 95%: 0,91–1,94), sendo de 1,24 (IC 95%: 0,81–1,91) para a dose de 5 mg duas vezes ao dia e de 1,43 (IC 95%: 0,94–2,18) para a dose de 10 mg duas vezes ao dia. Na análise individualizada dos componentes de MACE, verificou-se um aumento estatisticamente significativo no risco de infarto do miocárdio não fatal para as doses combinadas de tofacitinibe em comparação com o inibidor de TNF (HR de 2,20; IC 95%: 1,02–4,75; e HR de 2,32; IC 95%: 1,02–5,30 para a dose de 5 mg duas vezes ao dia), com maior incidência de eventos observada nos subgrupos de pacientes com 65 anos ou mais, fumantes ou ex-fumantes de longo prazo e pacientes com histórico de doença cardiovascular aterosclerótica (YTTERBERG et al., 2022; PFIZER, 2026). Para o desfecho coprimário de neoplasias malignas (excluindo câncer de pele não melanoma - CPNM), a incidência foi estatisticamente superior com o tofacitinibe em comparação com o inibidor de TNF (HR de 1,48; IC 95%: 1,04–2,09 para as

doses combinadas; HR de 1,47; IC 95%: 1,00–2,18 para 5 mg duas vezes ao dia; e HR de 1,48; IC 95%: 1,00–2,19 para 10 mg duas vezes ao dia). Entre os tipos específicos de neoplasias, observou-se maior risco de câncer de pulmão na dose de 10 mg duas vezes ao dia (HR de 2,50; IC 95%: 1,04–6,02), ocorrendo 28 dos 30 casos em pacientes fumantes ou ex-fumantes, além de aumento na incidência de linfoma (HR de 5,09; IC 95%: 0,65–39,78 para doses combinadas) e de CPNM (HR de 2,02; IC 95%: 1,17–3,50) (YTTERBERG et al., 2022; PFIZER, 2026).

Adicionalmente, registrou-se um aumento dependente da dose na ocorrência de tromboembolismo venoso (HR de 1,66 [IC 95%: 0,76–3,63] para 5 mg e HR de 3,52 [IC 95%: 1,74–7,12] para 10 mg duas vezes ao dia), embolia pulmonar (HR de 2,93 [IC 95%: 0,79–10,83] para 5 mg e HR de 8,26 [IC 95%: 2,49–27,43] para 10 mg duas vezes ao dia) e mortalidade por todas as causas na dose de 10 mg (HR de 2,37; IC 95%: 1,34–4,18), o que motivou a transição dos pacientes de 10 mg para 5 mg duas vezes ao dia durante o ensaio. As taxas de infecções graves e de reativação do vírus Varicella-Zoster (HR de 3,25; IC 95%: 2,46–4,29 para doses combinadas) foram igualmente superiores nos grupos tratados com tofacitinibe (YTTERBERG et al., 2022; PFIZER, 2026).

3 METODOLOGIA

Estruturado como uma revisão narrativa da literatura, este estudo explora os eixos clínico e regulatório da utilização do tofacitinibe no tratamento da AR. A abordagem narrativa é adequada para sintetizar diferentes tipos de evidência: dos mecanismos moleculares à segurança pós-comercialização, relacionando-as às políticas de dispensação de medicamentos na saúde pública.

A triagem documental recorreu às bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e SciELO. Em paralelo, consultaram-se os portais do Ministério da Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil. O período delimitado estendeu-se de 2016 a outubro de 2026, sendo este recorte temporal adotado para priorizar a evidência contemporânea relativa aos perfis de segurança mais recentes. Excepcionalmente, foram incluídos ensaios clínicos de Fase III (programa ORAL publicados entre 2012 e 2013) e a Resolução CFF nº 585/2013, adotando-se como critério de exceção o fato de esses estudos constituírem os estudos primários de aprovação sanitária da molécula na AR e a norma regulamentadora das atribuições clínicas farmacêuticas no Brasil.

A combinação de operadores booleanos (AND) uniu os termos de pesquisa padronizados, incluindo descritores controlados (DeCS/MeSH) bem como termos livres, tais como "Rheumatoid Arthritis", "Tofacitinib", "Janus Kinase Inhibitors", "Safety", "Efficacy" e "Pharmacovigilance". A

seleção abrangeu ensaios randomizados, coortes (retrospectivas e prospectivas), normas institucionais (EULAR, SBR) e os protocolos oficiais do SUS. Foram descartados editoriais soltos, relatos de casos isolados, estudos in vitro sem relação direta com a aplicação clínica e artigos publicados em idiomas diferentes do inglês e do português.

Na busca inicial nas bases de dados científicas MEDLINE (via PubMed), Embase e SciELO, identificaram-se 54 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, bem como a eliminação de duplicatas, excluíram-se 45 trabalhos com base nos critérios estabelecidos, principalmente por desvio do tema (estudos que não abordavam o tofacitinibe no contexto da Artrite Reumatoide) ou indisponibilidade de texto completo, resultando em 9 artigos científicos contemporâneos. A esses estudos foram acrescentados os três ensaios clínicos pivotais de 2012-2013 incluídos como exceção, totalizando 12 artigos científicos. A consulta aos portais institucionais permitiu a seleção de 7 documentos oficiais/normativos e bulas profissionais (protocolos do Ministério da Saúde, relatórios da CONITEC, resolução do conselho de classe e diretrizes da ANVISA). Dessa forma, a seleção final reuniu 19 fontes — 12 publicações científicas e 7 documentos oficiais/normativos e bula profissional.

Quadro 1. Estratégia de busca bibliográfica detalhada por base de dados (outubro de 2026).

Base de Dados	String de Busca / Termos Utilizados	Operadores Booleanos	Período de Busca	Resultados Obtidos
MEDLINE (via PubMed)	("Rheumatoid Arthritis" AND "Tofacitinib" AND "Janus Kinase Inhibitors" AND "Safety" AND "Efficacy" AND "Pharmacovigilance")	**AND**	2016 – 2026 (com marcos excepcionais em 2012-2013)	28 artigos
Embase	'rheumatoid arthritis'/exp AND 'tofacitinib'/exp AND 'janus kinase inhibitor'/exp AND 'safety'/exp AND 'efficacy'/exp	**AND**	2016 – 2026	17 artigos
SciELO	("Artrite Reumatoide" OR "Rheumatoid Arthritis") AND ("Tofacitinibe" OR "Tofacitinib") AND ("Segurança" OR "Eficácia")	AND, OR	2016 – 2026	9 artigos
Total	---	---	---	**54 artigos**

A tabela apresenta os resultados brutos da busca, antes da remoção de duplicatas e da inclusão dos três ensaios de 2012–2013, considerados exceções para compor o conjunto final de 12 artigos científicos.
Fonte: Elaborada pelos autores

4 CONTEXTO BRASILEIRO E CRITÉRIOS DE DISPENSAÇÃO NO SUS

4.1 INCORPORAÇÃO INSTITUCIONAL E ATUALIZAÇÕES NORMATIVAS (PCDT 2026)

No Brasil, a porta de entrada para inovações no SUS apoia-se nas avaliações e relatórios de recomendação emitidos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Incorporada por portaria específica, a tecnologia passa a ser regulamentada e estruturada quanto aos seus critérios diagnósticos e terapêuticos por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). A molécula foi incorporada ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) como uma resposta à refratariedade aos MMCDsc (BRASIL, 2017).

A atualização do PCDT da Artrite Reumatoide ocorreu em 2026 (BRASIL, 2026a). O novo panorama institucional mantém o tofacitinibe disponível para uso terapêutico no SUS, com rigorosa avaliação clínica e monitoramento contínuo da segurança, sem adotar barreiras proibitivas absolutas baseadas estritamente na faixa etária (BRASIL, 2026b).

O fluxo terapêutico vigente no SUS apresenta as seguintes dinâmicas:

Acesso na segunda etapa: Após a resposta inadequada às estratégias da primeira etapa de tratamento — que inclui o uso de MMCD sintéticos convencionais, como o metotrexato, inclusive em

esquemas de combinação —, o paciente torna-se elegível para avançar para a segunda etapa. É nesta fase que se inserem os MMCD biológicos e os MMCD sintéticos alvo-específicos, como o tofacitinibe (em monoterapia ou associação), conforme o protocolo de assistência especializada.

Vigilância de reações adversas: o protocolo institucional enfatiza a atenção redobrada ao rastreamento de infecções oportunistas, com destaque para a reativação do herpes-zóster e a investigação prévia de tuberculose latente, alinhando a dispensação às recomendações de segurança farmacológica.

4.2 O PAPEL DA FARMÁCIA E FARMACOVIGILÂNCIA

O farmacêutico desempenha um papel fundamental na segurança da dispensação de medicamentos nas farmácias do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Conforme recomendado pelos manuais operacionais do CEAF e pelas normas de organização da assistência farmacêutica no SUS, compete a esse profissional conferir as informações do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) (BRASIL, 2021) e verificar se o paciente atende aos critérios estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) antes de efetivar a dispensação. Em complemento, a Resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF nº 585/2013) ratifica as atribuições clínicas gerais do farmacêutico para o acompanhamento e a revisão da farmacoterapia.

O farmacêutico reforça a orientação sobre o esquema prescrito de 5 mg duas vezes ao dia (BRASIL, 2026a; PFIZER, 2026). Orientar o paciente sobre sinais de tromboembolismo, infecções agudas ou vesículas na pele (sugestivas de herpes-zóster) pode favorecer o reconhecimento precoce desses sinais e a busca imediata por atendimento médico (PFIZER, 2026).

No âmbito da farmacovigilância pós-comercialização, os serviços farmacêuticos integram-se ao Sistema Nacional de Farmacovigilância por meio da plataforma VigiMed, disponibilizada pela ANVISA (ANVISA, 2020; PFIZER, 2026). Conforme as diretrizes da agência reguladora, devem ser notificadas no VigiMed quaisquer suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos — abrangendo reações adversas esperadas ou inesperadas (graves ou não graves), interações medicamentosas, perda de efetividade terapêutica e erros de medicação, não sendo exigida a confirmação prévia de causalidade entre o fármaco e o evento para o registro. Queixas puramente técnicas e desvios de qualidade são, contudo, direcionadas ao sistema Notivisa (ANVISA, 2020).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A comparação entre os ensaios clínicos de Fase III, o estudo de segurança pós-comercialização ORAL Surveillance e as diretrizes clínicas evidencia alterações concretas nos dados de segurança disponíveis e nas recomendações de prescrição do tofacitinibe. Enquanto a aprovação inicial do fármaco se baseou em ensaios controlados de 6 a 24 meses focados na redução de sinais e sintomas articulares, a divulgação dos resultados pós-comercialização em 2022 introduziu medidas de efeito específicas sobre o risco cardiovascular, tromboembólico e oncológico em populações de maior risco, levando à atualização de diretrizes internacionais e de bulas regulatórias.

Em relação aos desfechos de eficácia, os ensaios clínicos de Fase III demonstraram taxas de resposta superiores às dos grupos de controle em diferentes populações com AR moderada a grave. No estudo ORAL Solo (610 pacientes com resposta inadequada a MMCDsc ou biológicos), a monoterapia com tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia atingiu uma taxa de resposta ACR20 de 59,8% (60%) no terceiro mês, em comparação com 26,7% (27%) no grupo placebo. No estudo ORAL Standard (717 pacientes com resposta inadequada ao metotrexato), a administração de tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia associado ao metotrexato resultou em uma resposta ACR20 de 51,5% no sexto mês, em comparação com 47,2% no grupo tratado com adalimumabe (40 mg a cada duas semanas) e 28,3% com placebo. No ensaio ORAL Step (399 pacientes com falha prévia a inibidores de TNF), a resposta ACR20 no terceiro mês com tofacitinibe foi de 41,7% para 5 mg duas vezes ao dia e de 48,1% para 10 mg duas vezes ao dia, contra 24,4% no grupo placebo (BURMESTER et al., 2013). Nesses estudos (Estudos II, III e IV), a proporção de pacientes que atingiu o critério de remissão pelo DAS28-4(VHS) < 2,6 aos 6 meses variou entre 6% e 9% com a dose de 5 mg duas vezes ao dia, em comparação com 1% a 3% no grupo placebo. De forma complementar, na análise retrospectiva de Ekin et al. (2024), que avaliou dados coletados entre maio de 2015 e maio de 2024 em 112 pacientes com tempo mediano de uso de 32,5 meses, observou-se uma taxa de retenção do tratamento superior a 50% aos cinco anos e manutenção da redução nos escores DAS28-VHS e DAS28-PCR (FLEISCHMANN et al., 2012; VAN VOLLENHOVEN et al., 2012; BURMESTER et al., 2013; EKIN et al., 2024; PFIZER, 2026).

Em relação à segurança, o ensaio ORAL Surveillance (n = 4.362) avaliou uma população especificamente enriquecida para maior risco cardiovascular — pacientes com 50 anos ou mais e pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional —, demonstrando que o tofacitinibe não atingiu o critério de não-inferioridade em comparação com os inibidores de TNF para a ocorrência de MACE (HR de 1,33; IC 95%: 0,91–1,94) e de neoplasias malignas excluindo CPNM (HR de 1,48; IC 95%:

1,04–2,09), além de apresentar maior incidência de infarto do miocárdio não fatal (HR de 2,20; IC 95%: 1,02–4,75), tromboembolismo venoso e infecções por herpes-zoster (YTTERBERG et al., 2022; PFIZER, 2026). Embora o desenho enriquecido do ORAL Surveillance torne esses resultados particularmente informativos para pacientes com fatores de risco prévios (sobretudo idade ≥ 65 anos e histórico de tabagismo), a menor representação ou ausência de indivíduos jovens e sem fatores de risco cardiovasculares na amostra do estudo não demonstra ausência de risco nesses subgrupos. Por esse motivo, as recomendações da EULAR (atualização de 2025/2026) e a bula profissional determinam que fatores como idade igual ou superior a 65 anos, tabagismo atual ou pregresso e fatores de risco cardiovasculares, tromboembólicos e oncológicos sejam avaliados individualmente antes do início ou da manutenção do tratamento com tofacitinibe (SMOLEN et al., 2026; PFIZER, 2026).

Ao comparar os resultados com as diretrizes nacionais, verifica-se que o PCDT da Artrite Reumatoide atualizado em 2026 pelo Ministério da Saúde concentrou suas modificações na retirada da apresentação intravenosa do abatacepte e na harmonização do rastreamento e tratamento de tuberculose latente, mantendo o tofacitinibe na segunda etapa do fluxo terapêutico (após falha aos MMCDsc) ao lado dos MMCD biológicos (BRASIL, 2026a; BRASIL, 2026b). Cabe destacar que a estratificação de risco cardiovascular e oncológico advém das diretrizes internacionais (EULAR) e da bula oficial. Embora o PCDT brasileiro não estabeleça restrição etária absoluta para os tratamentos da segunda etapa, situações como infecções ativas e insuficiência cardíaca devem ser consideradas na avaliação de contraindicações. Desse modo, o papel da equipe médica e farmacêutica é essencial no CEAF para garantir a personalização da farmacoterapia com base nas comorbidades do paciente (BRASIL, 2026a; PFIZER, 2026).

5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta limitações metodológicas inerentes à sua natureza de revisão narrativa da literatura, tais como a menor reprodutibilidade na seleção exaustiva de fontes comparativamente às revisões sistemáticas e a ausência de avaliação formal de risco de viés dos estudos incluídos. Adicionalmente, nas fontes identificadas nesta revisão, foram encontrados poucos dados brasileiros epidemiológicos que avaliem especificamente a incidência de reações cardiovasculares e oncológicas em coortes de pacientes brasileiros em tratamento com tofacitinibe na rede pública. Esta limitação obriga a extrapolações baseadas em ensaios clínicos multicêntricos internacionais, a exemplo do ORAL Surveillance (YTTERBERG et al., 2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese das evidências analisadas nesta revisão demonstra que o tofacitinibe possui eficácia clínica documentada no controle da atividade inflamatória da Artrite Reumatoide moderada a grave refratária aos MMCDsc. Em termos de segurança, o ensaio de pós-comercialização ORAL Surveillance demonstrou que, para eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), o tofacitinibe apresentou uma incidência numericamente maior, não atendendo ao critério de não-inferioridade. Por outro lado, o estudo evidenciou de forma consistente um maior risco de neoplasias malignas, infarto do miocárdio não fatal, tromboembolismo venoso e reativação de herpes-zoster em pacientes com 50 anos ou mais e fatores de risco cardiovascular, quando comparado aos inibidores de TNF.

No âmbito do sistema público brasileiro, o PCDT da Artrite Reumatoide atualizado em 2026 manteve o tofacitinibe acessível a partir da segunda linha terapêutica, alinhando-se à necessidade de rastreamento de infecções latentes e monitoramento laboratorial sem instituir barreiras normativas baseadas unicamente na idade. A identificação e a prevenção de eventos adversos graves dependem da avaliação clínica individualizada e da atuação integrada da equipe de saúde.

Os alertas de segurança discutidos neste trabalho aplicam-se especificamente ao **tofacitinibe** no tratamento da Artrite Reumatoide. A generalização precipitada desses perfis de toxicidade a todos os inibidores de JAK (como upadacitinibe) ou a quadros dermatológicos não é sustentada diretamente pelos dados deste estudo.

Para otimizar a assistência e reduzir as limitações identificadas, este estudo aponta necessidades de pesquisas futuras no sistema de saúde brasileiro:

1. Conduzir análises retrospectivas em registros do SUS para aferir a incidência de MACE nas diferentes camadas de risco de pacientes medicados com o tofacitinibe.
2. Avaliar a realização e a periodicidade do rastreamento de infecções latentes e do monitoramento laboratorial (hemograma, perfil lipídico e transaminases hepáticas) nos serviços públicos de saúde.
3. Analisar o impacto farmacoeconômico associado ao manejo terapêutico de pacientes idosos em uso de inibidores de JAK no sistema público de saúde.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências (Sistema VigiMed). Brasília, DF: ANVISA, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/vigimed. Acesso em: 15 out. 2026.

BIRD, P. et al. Tofacitinib 5 mg twice daily in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a comprehensive review of phase 3 efficacy and safety. Journal of Clinical Rheumatology, v. 25, n. 3, p. 115-126, 2019. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000786.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **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**. Relatório de Recomendação nº 241. Brasília, DF, 2017. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_tofacitinibe_ar__final_241_2016.pdf. Acesso em: 7 set. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS** (Normas operacionais das Portarias de Consolidação GM/MS nº 2 e nº 6/2017). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/ceaf. Acesso em: 15 out. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2026a. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_pcdt_artrite_reumatoide_final.pdf. Acesso em: 9 out. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Artrite Reumatoide: PCDT resumido. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2026b. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/2026/pcdt-resumido/pcdt-resumido-artrite-reumatoide. Acesso em: 1 set. 2026.

BURMESTER, Gerd R. et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors (ORAL Step): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 381, n. 9865, p. 451-460, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.

CRISPINO, Natascia; CICCIA, Francesco. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 39, n. 3, p. 668-675, 2021. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/e7ayu8.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013**. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Brasília, DF: CFF, 2013.

EKIN, A. et al. Efficacy and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: nine years of real-world data. **Clinical and Translational Science**, v. 17, n. 11, e70084, 2024. DOI: 10.1111/cts.70084.

FLEISCHMANN, R. et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? Annals of the Rheumatic Diseases, v. 74, n. 6, p. 1132-1137, 2015. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204920.

FLEISCHMANN, Roy et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis (ORAL Solo). **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 6, p. 495-507, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1109071.

GBD 2021 RHEUMATOID ARTHRITIS COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet Rheumatology**, v. 5, n. 10, p. e594-e610, 2023. DOI: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4.

MOTA, L. M. H. et al. Consenso 2021 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento farmacológico da artrite reumatoide. **Advances in Rheumatology**, v. 61, n. 1, p. 1-25, 2021. Disponível em: https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/. Acesso em: 15 out. 2026.

PALMROTH, M. et al. Tofacitinib suppresses several JAK-STAT pathways in rheumatoid arthritis in vivo and baseline signaling profile associates with treatment response. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 738481, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34630419/. Acesso em: 11 out. 2026.

PFIZER. **Xeljanz (citrato de tofacitinibe): bula para o profissional da saúde**. São Paulo: Laboratórios Pfizer Ltda., 2026. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/. Acesso em: 15 out. 2026.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 2025 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 85, n. 6, p. 991-1009, 2026. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41826212/. Acesso em: 11 out. 2026.

VAN VOLLENHOVEN, Ronald F. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis (ORAL Standard). **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 6, p. 508-519, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1109072.

YTTERBERG, Steven R. et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (ORAL Surveillance). **New England Journal of Medicine**, v. 386, p. 316-326, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927.