

## Tofacitinib no tratamento da COVID-19

Idevaldo Floriano  
Antônio Silvinato  
Wanderley Marques Bernardo

### RELATÓRIO DE RESPOSTA RÁPIDA

#### Dúvida clínica

Qual a eficácia e segurança no uso do Tofacitinib no tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados?

#### Metodologia

Critérios de elegibilidade:

1. Pacientes com infecção por coronavírus-19 (COVID-19), diagnosticado por teste com reação em cadeia de polimerase (PCR) ou tomografia computadorizada, internados;
2. Tratamento com Tofacitinib comparado com placebo ou terapia padrão;
3. Desfechos - morte (qualquer causa); tempo de internação, necessidade de ventilação mecânica e eventos adversos;
4. Ensaio clínico randomizado concluídos ou fase III e estudos observacionais;
5. Sem limite de período ou idioma;
6. Texto completo disponível para acesso;
7. Tempo de seguimento: mínimo de 28 dias.

A busca por evidência será realizada na base de informação científica virtual Medline/Pubmed e CENTRAL COCHRANE, utilizando a estratégia de busca: (Sars cov 2 OR Covid 19 OR COV OR coronavirus OR Coronaviruses OR SARS) AND Tofacitinib.

Os desfechos serão expressos em números absolutos, riscos absolutos (risco absoluto na intervenção (RAI) e risco absoluto na comparação

(RAC), com as diferenças de risco (DR), redução de risco absoluto (RRA) ou aumento do risco absoluto (ARA), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e número necessário para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH)

## Resultados

Na busca por evidência foram recuperados 8 estudos clínicos, sendo selecionados pelo título e resumo 2 estudos, dos quais um estudo coorte foi excluído (não atendeu a critérios de elegibilidade) e 1 estudo clínico randomizado [Guimarães et al. (1)] foi selecionado para suportar esta avaliação.

A população incluída foi de 289 pacientes, > 18 anos, diagnosticados com SARS-COV-19 por PCR, com imagem radiológica de broncopneumonia, admitidos há menos de 72h. Os critérios de exclusão foram: ventilação não invasiva e invasiva, oxigenação por membrana extracorpórea, antecedente de trombose, imunossupressão e câncer em tratamento vigente ou recente. Um total de 144 pacientes receberam tofacitímib (10mg, via oral, duas vezes ao dia por 14 dias ou até receber alta hospitalar) e 145 placebo, todos os pacientes receberam tratamento usual. O desfecho primário considerado foi insuficiência respiratória e morte (composto), com seguimento até 28 dias. Os desfechos secundários foram morte até 28 dias, número de pacientes sem uso de ventilação mecânica ou ECMO, pacientes não hospitalizados em 14 e 28 dias, cura (resolução da febre, tosse e sem suporte O<sub>2</sub>), duração da hospitalização e permanência em UTI.

Em relação ao risco de vieses: não houve cegamento e o desfecho primário foi composto, podendo o risco global de viés ser considerado como risco moderado. A avaliação foi através da ferramenta ROB 2 (2).

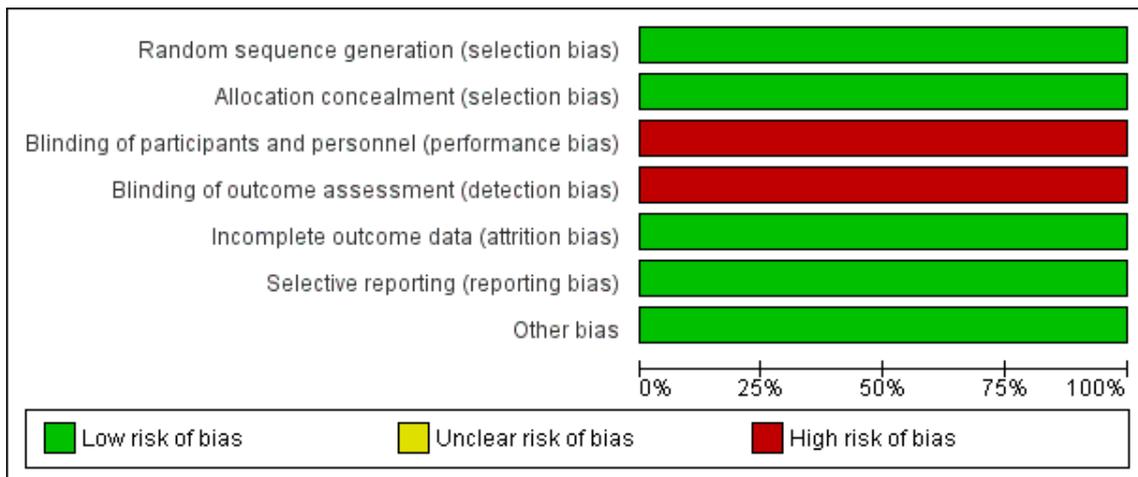


Figura 1. Risco de Vieses

Tabela 1. Qualidade de evidência GRADE (3)

Tofacitimib versus placebo no tratamento para COVID-19

Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tofacitimib	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importância
<b>Morte e insuficiência respiratória em 28 dias</b>											
ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	26/144 (18.1%)	42/145 (29%)	RR 0.62 (0.40 para 0.96)	110 menos por 1.000 (de 174 menos para 12 menos)	⊕⊕○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
<b>Morte em 28 dias</b>											
ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	4/144 (2.8%)	8/145 (5.5%)	RR 0.50 (0.16 para 1.64)	28 menos por 1.000 (de 46 menos para 35 mais)	⊕⊕○○ ○ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos graves</b>											
ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	20/142 (14.1%)	17/142 (12%)	RR 1.18 (0.64 para 2.15)	22 mais por 1.000 (de 43 menos para 138 mais)	⊕⊕○○ ○ BAIXA	NÃO IMPORTANTE

CI: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo, a. Não houve cegamento do pesquisador, b. Desfecho composto, c. Intervalo de confiança amplo, d. Intervalo de confiança variando de negativo a positivo

## Tofacitinib versus Placebo

O uso de tofacitinib em comparação a placebo, nos pacientes internados com SARS-Cov-2:

- Para o desfecho composto, mortalidade e insuficiência respiratória, houve uma redução no risco absoluto de 11% (IC 95% 1 a 21 %), favorável ao tofacitinib, sendo necessário tratar (NNT) 9 pacientes para obter 1 benefício (IC 95% 5 a 100 pacientes) [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA MUITO BAIXA];
- Para o desfecho morte não ocorreu redução no risco, com significância estatística (RRA = 3%, IC 95% -7 a 2 %) [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA BAIXA];
- Na avaliação de eventos adversos graves não houve diferença com significância estatística (RRA = 2%, IC 95 % - 6 a 10 %) [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA BAIXA].

### Síntese da evidência

Com base nos estudos publicados até o momento, o uso de Tofacitinib comparado ao placebo, no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, não reduz o risco de morte até 28 dias de seguimento (Nível de BAIXA CERTEZA); diminui risco, no desfecho composto, morte e insuficiência respiratória, em 11% (Nível de MUITO BAIXA CERTEZA) e não apresenta diferença estatística em eventos adversos.

**Nota:** O serviço de resposta rápida é uma informação para envolvidos no planejamento e prestação de cuidados em saúde na cooperativa. As respostas rápidas são baseadas em uma pesquisa rápida e limitada da literatura, não são abrangentes. A intenção é fornecer uma lista de fontes das melhores evidências sobre tópicos que necessitam resposta rápida, dentro de um tempo limitado. As informações elaboradas devem ser consideradas juntamente com outros tipos

de informações e considerações sobre cuidados de saúde. As informações incluídas nesta resposta não se destinam a substituir a assessoria médica profissional, nem deve ser interpretada como uma recomendação a favor ou contra o uso de uma determinada tecnologia ou medicamentos em saúde. Os leitores também são avisados de falta de boa qualidade de evidência não significa necessariamente uma falta de eficácia particularmente em caso de novas tecnologias e medicamentos em saúde.