

Eficácia e segurança dos Inibidores de Janus Quinase versus DMARDs Tradicionais na Artrite Reumatoide moderada a grave

Efficacy and safety of Janus Kinase Inhibitors versus Traditional DMARDs in moderate to severe Rheumatoid Arthritis

Eficacia y seguridad de los Inhibidores de Janus Quinasa frente a DMARDs Tradicionales en la Artritis Reumatoide moderada a grave

Álvaro Menino Leite¹, Francisco Orlando Rafael Freitas¹.

RESUMO

Objetivo: Comparar a eficácia e a segurança dos inibidores de Janus Quinase (JAKi) com os DMARDs tradicionais no tratamento da AR moderada a grave. **Métodos:** Realizou-se uma busca em bases de dados eletrônicas para seleção de estudos publicados entre 2020 e 2025. Foram incluídos 15 artigos que abordaram desfechos relacionados à atividade da doença, progressão estrutural, adesão terapêutica e eventos adversos, analisados de forma crítica e sistematizada. **Resultados:** Os JAKi demonstraram eficácia comparável ou superior aos DMARDs tradicionais na redução da atividade inflamatória e na melhoria de desfechos relatados pelos pacientes, como dor e fadiga. Evidências também indicaram benefícios na proteção contra progressão estrutural e melhor persistência no tratamento. Contudo, foi observada maior incidência de infecções oportunistas, especialmente herpes zoster, e um possível aumento do risco cardiovascular em subgrupos de pacientes com fatores de risco. **Considerações finais:** Os inibidores de JAK representam uma alternativa eficaz e relevante para o tratamento da AR moderada a grave, desde que seu uso seja baseado em avaliação individualizada e acompanhamento rigoroso quanto à segurança.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide, Inibidores de Janus Quinase, DMARD, Eficácia, Segurança.

ABSTRACT

Objective: To compare the efficacy and safety of Janus Kinase inhibitors (JAKi) with traditional DMARDs in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** A search was conducted in electronic databases to select studies published between 2020 and 2025. Fifteen articles were included that addressed outcomes related to disease activity, structural progression, treatment adherence, and adverse events, all critically and systematically analyzed. **Results:** JAK inhibitors demonstrated comparable or superior efficacy to traditional DMARDs in reducing inflammatory activity and improving patient-reported outcomes such as pain and fatigue. Evidence also indicated benefits in preventing structural progression and better treatment persistence. However, a higher incidence of opportunistic infections, especially herpes zoster, and a possible increase in cardiovascular risk in subgroups of patients with pre-existing risk factors were observed. **Final considerations:** JAK inhibitors represent an effective and relevant alternative for the treatment of moderate to severe RA, provided their use is based on individualized assessment and strict safety monitoring.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Janus Kinase Inhibitors, DMARDs, Efficacy, Safety.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia y la seguridad de los inhibidores de Janus Quinasa (JAKi) con los DMARDs tradicionales en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) moderada a grave. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas para seleccionar estudios publicados entre 2020 y 2025. Se

¹ Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos - PB.

incluyeron quince artículos que abordaron desenlaces relacionados con la actividad de la enfermedad, la progresión estructural, la adherencia terapéutica y los eventos adversos, analizados de forma crítica y sistemática. **Resultados:** Los inhibidores de JAK demostraron una eficacia comparable o superior a los DMARDs tradicionales en la reducción de la actividad inflamatoria y en la mejora de los resultados reportados por los pacientes, como el dolor y la fatiga. La evidencia también indicó beneficios en la prevención de la progresión estructural y una mejor persistencia en el tratamiento. Sin embargo, se observó una mayor incidencia de infecciones oportunistas, especialmente herpes zóster, y un posible aumento del riesgo cardiovascular en subgrupos de pacientes con factores de riesgo. **Consideraciones finales:** Los inhibidores de JAK representan una alternativa eficaz y relevante para el tratamiento de la AR moderada a grave, siempre que su uso se base en una evaluación individualizada y un seguimiento riguroso de la seguridad.

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Inhibidores de Janus Quinasa, DMARD, Eficacia, Seguridad.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, autoimune e sistêmica que afeta principalmente as articulações sinoviais, levando à destruição progressiva da cartilagem e do osso subjacente. Além do impacto articular, a AR pode comprometer diversos sistemas orgânicos, resultando em manifestações extra-articulares, como problemas cardiovasculares, pulmonares e oculares, prejudicando significativamente a qualidade de vida e a capacidade funcional dos pacientes (ALETAHA D e SMOLEN JS, 2018). A prevalência global da AR varia entre 0,5% e 1%, sendo mais comum em mulheres de meia-idade.

O impacto econômico da doença é notável, devido ao aumento dos custos com cuidados de saúde e à redução da produtividade (CROSS M, et al., 2014). Os medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs, Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) tradicionais, como o metotrexato, têm sido uma base do tratamento para a AR. Esses medicamentos são conhecidos por sua capacidade de reduzir a inflamação e retardar a progressão da doença (ALETAHA D e SMOLEN JS, 2018). No entanto, uma parcela significativa dos pacientes não responde especificamente ao tratamento ou não tolera os efeitos adversos associados.

Diante dessa limitação, uma nova classe de medicamentos, os inibidores de Janus Quinase (JAK), surgiu como alternativa terapêutica. Esses inibidores bloqueiam vias intracelulares de sinalização mediadas por citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que desempenham papel crucial na fisiopatologia da AR (O'SHEA JJ e PLENKE R, 2012). Estudos demonstram que os inibidores de JAK são eficazes na redução da inflamação e na melhora clínica de pacientes que não responderam aos DMARDs (EL JAMMAL T, et al., 2021).

A introdução dos inibidores de JAK na prática clínica representa um avanço significativo no manejo da AR, principalmente para pacientes refratários aos tratamentos convencionais. Estudos recentes mostram que esses agentes são eficazes na redução da atividade da doença e na melhora dos sintomas articulares e sistêmicos (LOMONTE ABV, et al., 2018). No entanto, o perfil de segurança dos inibidores de JAK a longo prazo ainda gera preocupações, principalmente em relação ao aumento do risco de infecções graves e eventos tromboembólicos (HARRINGTON R, et al., 2023).

Nesse cenário, há uma necessidade de estudos que comparem a eficácia e a segurança dos inibidores de JAK com os DMARDs tradicionais de forma integrada. Apesar de os inibidores de JAK apresentarem resultados promissores, seu uso prolongado exige uma análise detalhada dos riscos e benefícios envolvidos (SINGH JA, 2022). A literatura aponta que os DMARDs tradicionais, apesar de menos eficazes em alguns pacientes, têm um perfil de segurança mais bem consolidado ao longo dos anos (ALETAHA D e SMOLEN JS, 2018). Portanto, revisões integrativas que comparam essas duas classes de medicamentos são essenciais para identificar quais pacientes se beneficiam mais de cada abordagem terapêutica, com base em fatores como eficácia sustentada e segurança a longo prazo.

Estudos como o de El Jammal, et al. (2021) sugerem que os inibidores de JAK podem ser uma alternativa eficaz para pacientes que não respondem aos DMARDs tradicionais, mas faltam comparações diretas e abrangentes entre essas terapias. Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo geral avaliar e comparar a eficácia e segurança dos inibidores de JAK em relação aos DMARDs tradicionais no tratamento

de pacientes com AR moderada a grave. Ao realizar uma análise comparativa, esperamos contribuir para a prática clínica, fornecendo dados que orientem decisões terapêuticas mais assertivas, equilibrando os benefícios clínicos e os riscos potenciais no tratamento de longo prazo da AR.

MÉTODOS

Este estudo seguiu uma abordagem de revisão integrativa da literatura (RIL), focada na comparação da eficácia e segurança dos inibidores de JAK em relação aos DMARDs tradicionais no tratamento de pacientes com artrite reumatoide moderada a grave. A revisão integrativa é uma metodologia que possibilita a inclusão de estudos com diferentes desenhos de pesquisa, proporcionando uma análise crítica e abrangente de evidências existentes. A construção desta revisão foi estruturada em seis etapas metodológicas, conforme proposto por De Sousa MNA, et al. (2023), sendo elas: formulação da questão norteadora, definição dos descritores, bases de dados e estratégia de busca, identificação e seleção dos estudos, classificação e categorização dos estudos incluídos, análise crítica e discussão dos dados coletados, e apresentação e síntese dos resultados.

Essas etapas foram seguidas de forma rigorosa para garantir a qualidade e confiabilidade dos achados desta pesquisa. A primeira etapa da revisão integrativa consistiu na formulação da questão norteadora, utilizando a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho), que auxilia na delimitação do problema de pesquisa e na construção de uma pergunta clara e objetiva. Neste estudo, a população (P) corresponde a pacientes com artrite reumatoide moderada a grave.

A intervenção (I) refere-se ao tratamento com inibidores da JAK. A comparação (C) é feita em relação aos DMARDs tradicionais, e o desfecho (O) avalia a eficácia e segurança de ambos os tratamentos, considerando a redução da atividade da doença, melhora na qualidade de vida e ocorrência de eventos adversos. Com base nesses critérios, a pergunta norteadora definida para este estudo foi: "Em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave (P), o tratamento com inibidores de Janus Quinase (I), quando comparado aos DMARDs tradicionais (C), é mais eficaz e seguro na redução da atividade da doença e no controle de eventos adversos (O)?"

A segunda etapa envolveu a definição dos descritores, bases de dados e estratégia de busca, garantindo a recuperação de estudos relevantes para a revisão. Para isso, foram selecionadas as bases de dados US National Library of Medicine (PubMed), Cochrane Library, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), devido à sua relevância na área médica e científica. A busca dos artigos foi realizada utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) em inglês: "Janus Kinase Inhibitors", "DMARD" e "Rheumatoid Arthritis".

Os termos foram combinados com o operador booleano AND, garantindo que os artigos recuperados abordassem simultaneamente os três conceitos, aumentando a precisão e relevância dos resultados. Foram considerados artigos publicados entre 2020 e 2025, sem restrição de idioma. Todos os artigos recuperados foram submetidos a uma triagem inicial para avaliar sua adequação aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos.

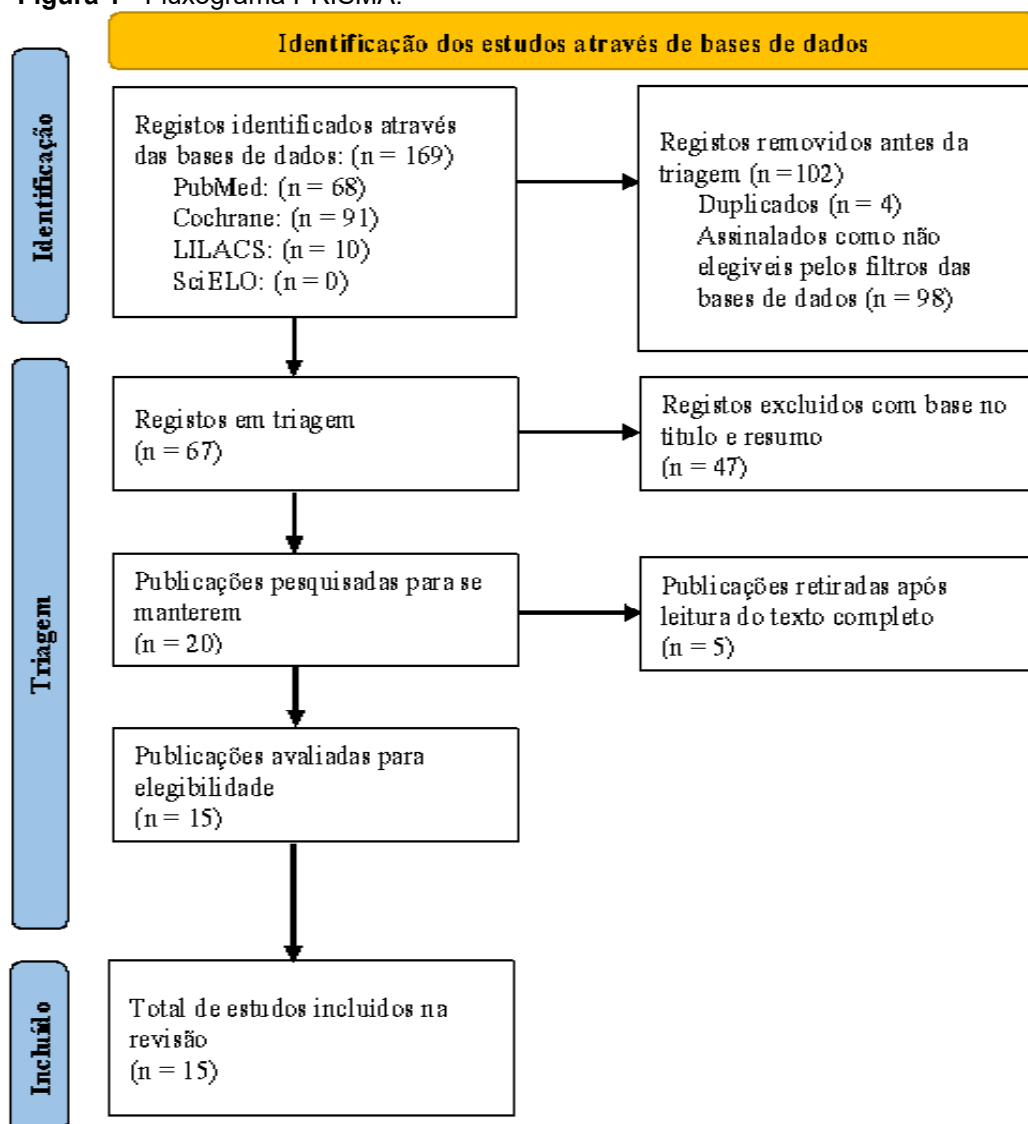
A terceira etapa consistiu na identificação e seleção dos estudos, realizada em três fases sequenciais para garantir a inclusão apenas de artigos que atendiam aos critérios estabelecidos. Inicialmente, foi feita a leitura dos títulos dos artigos recuperados nas bases de dados, descartando aqueles que não apresentavam relação direta com o tema da revisão. Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos, permitindo uma análise preliminar do escopo e dos principais achados dos estudos. Por fim, os artigos que permaneceram na seleção passaram por uma avaliação do texto completo, garantindo que fornecessem informações detalhadas sobre a comparação entre inibidores de Janus Quinase (JAK) e DMARDs tradicionais no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave.

A busca nas bases de dados resultou nos seguintes achados iniciais: 68 artigos na PubMed, 10 artigos na LILACS e 91 artigos na Cochrane Library. Após a aplicação dos filtros para restringir os estudos aos últimos

cinco anos e garantir a disponibilidade do texto completo gratuito foi feita a remoção dos duplicados, leitura do título e resumo e, por fim, a análise do texto completo para selecionar a amostra final.

Para assegurar rigor metodológico e transparência, a seleção dos estudos seguiu as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). O processo de triagem será apresentado por meio de um fluxograma PRISMA, demonstrando o número total de artigos identificados, selecionados e excluídos em cada fase da análise até a amostra final de 15 artigos (PAGE MJ, et al., 2023).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA.



Fonte: Leite AM e Freitas FOR, 2025.

A quarta etapa da construção desta revisão integrativa envolveu a categorização dos artigos selecionados, utilizando-se uma tabela criada no Microsoft Word. Foram avaliadas as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, base de dados, idioma, país, tipo de estudo, população-alvo, tamanho da amostra, objetivos e principais achados. Essa categorização permitiu a organização sistemática das informações extraídas dos estudos, facilitando a comparação entre os inibidores de Janus Quinase (JAK) e os DMARDs tradicionais quanto à eficácia e segurança no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave.

Na quinta e sexta etapa, foi realizada uma análise crítica dos artigos incluídos, buscando compreender a relevância do tema e as implicações dos achados para a prática clínica. Os resultados foram interpretados de

forma sistemática, destacando as principais contribuições dos estudos, as divergências entre os achados e as lacunas ainda existentes na literatura. Além disso, discutiram-se as limitações dos estudos analisados, como tamanho da amostra, tempo de acompanhamento e variabilidade nos critérios de avaliação da eficácia e segurança dos tratamentos.

RESULTADOS

Quanto à caracterização dos estudos incluídos na revisão, observou-se que 100% (n=15) dos artigos foram redigidos em inglês, refletindo a abrangência internacional da pesquisa. O número de autores variou de 2 a 13, evidenciando colaborações multicêntricas e a diversidade de expertises envolvidas. Em termos de tipo de estudo, alguns artigos apresentaram mais de uma abordagem metodológica, mas os estudos observacionais (40%, n=6) se destacaram. Ademais, os estudos envolveram dados oriundos de países como Alemanha, Japão, Coreia do Sul, Espanha e Países Baixos, reforçando a validade e relevância dos resultados para o manejo da artrite reumatoide moderada a grave (**Quadro 1**).

Quadro 1- Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	Número de autores	Periódico	País/Idioma	Tipo de estudo
Meissner Y, et al. (2023)	7	RMD Open	Alemanha/ Inglês	Estudo observacional
Kerschbaumer A, et al. (2020)	12	Ann Rheum Dis	Multicêntrico/ Inglês	Revisão sistemática
Tanaka Y, et al. (2023)	3	Patient Preference and Adherence	Japão/ Inglês	Revisão narrativa
Lee YH, SONG GG. (2023)	2	Pharmacology	Coreia do Sul/ Inglês	Meta-análise em rede
Redeker I, et al. (2022)	8	Ann Rheum Dis	Alemanha/ Inglês	Estudo observacional
Landewê RBM, et al. (2024)	3	Seminars in Arthritis and Rheumatism	Países Baixos/Internacional/ Inglês	Revisão narrativa
Hernández-Cruz B, et al. (2023)	8	Rheumatol Ther	Internacional/ Inglês	Revisão sistemática
Fiehn C, et al. (2023)	7	Zeitschrift für Rheumatologie	Alemanha/ Inglês	Estudo observacional
Sakai R, et al. (2022)	4	Arthritis Research & Therapy	Japão/ Inglês	Estudo de coorte retrospectivo
Sanmartí R, Corominas H. (2023)	2	Journal of Clinical Medicine	Espanha/ Inglês	Revisão abrangente
Ytterberg SR, et al. (2022)	13	New England Journal of Medicine	Internacional/ Inglês	Ensaio clínico randomizado
Rocha CM, et al. (2021)	7	Inflammopharmacology	Internacional/ Inglês	Revisão sistemática
Lopez-Romero P, et al. (2022)	5	Ann Rheum Dis	Internacional/ Inglês	Análise de ensaio clínico randomizado

Fonte: Leite AM e Freitas FOR, 2025.

Conforme o **Quadro 2**, os 15 estudos foram organizados em duas categorias principais, permitindo uma análise integrada dos aspectos avaliados. Na categoria “Eficácia Clínica dos Inibidores de JAK”, 86,7% dos artigos (n=13) abordaram a redução da atividade da doença, a remissão clínica, a melhora funcional e a preservação estrutural articular em comparação aos DMARDs tradicionais. Na categoria “Segurança e Eventos Adversos”, 53,3% dos estudos (n=8) apresentaram dados relevantes, dos quais se destacaram riscos

aumentados para eventos cardiovasculares, infecções e câncer em determinadas populações. Ressalta-se que alguns estudos contribuíram simultaneamente para ambas as categorias, evidenciando a importância de uma avaliação equilibrada entre eficácia e segurança no uso dos inibidores de JAK no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Categorização dos estudos selecionados na pesquisa.

Categoria	Autores (ano)	N (%)
Eficácia clínica	Fiehn C, et al., 2023;	13 (86.7%)
	Hernández-Cruz B, et al., 2023;	
	Kerschbaumer A, et al., 2020;	
	Landewê RBM, et al., 2024;	
	Lee YH e Song GG, 2023;	
	Lopez-Romero P, et al., 2022;	
	Mahmoud EM, et al., 2024;	
	Meissner Y, et al., 2023;	
	Rocha CM, et al., 2021;	
	Sakai R, et al., 2022;	
	Sanmartí R e Corominas H, 2023;	
	Strand V, et al., 2019;	
	Tanaka Y, et al., 2023	
Segurança e efeitos adversos	Kerschbaumer A, et al., 2020;	8 (53.3)
	Mahmoud EM, et al., 2024;	
	Meissner Y, et al., 2023;	
	Redeker I, et al., 2022;	
	Rocha CM, et al., 2021;	
	Sakai R, et al., 2022;	
	Tanaka Y, et al., 2023;	
	Ytterberg SR, et al., 2022	

Fonte: Leite AM e Freitas FOR, 2025.

DISCUSSÃO

Eficácia clínica

A análise dos estudos avaliados evidência de forma consistente a eficácia clínica dos inibidores de Janus Quinase (JAKi) no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave. No que se refere à eficácia, Kerschbaumer A, et al. (2020) relataram taxas de resposta ACR20 superiores a 65% para JAKi em 24 semanas, comparáveis aos bDMARDs e superiores aos csDMARDs. Confirmando esses achados, Lee YH e Song GG (2023), em uma meta-análise de 29 estudos, identificaram que Upadacitinib proporcionou 1,63 vezes maior chance de alcançar ACR50 em comparação ao metotrexato (OR 1,63; 95% CI 1,31–2,02).

Os dados de eficácia clínica em remissão são fortalecidos pelo estudo SELECT-COMPARE, sintetizado por Sanmartí R e Corominas H. (2023), no qual Upadacitinib obteve remissão DAS28-CRP em 48% dos pacientes, comparado a 29% com adalimumabe e 17% com placebo após 26 semanas ($p < 0,001$). Tanaka Y, et al. (2023), focando no Filgotinib, demonstraram manutenção da eficácia por até 8 anos, com baixas taxas de flares e consistente redução da atividade inflamatória. Este dado é relevante frente à preocupação comum de perda de eficácia com o tempo em terapias imunomoduladoras.

O estudo de Hernández-Cruz B, et al. (2023), avaliando Baricitinib em coorte latino-americana, observou resposta EULAR "boa/moderada" em 76% dos pacientes em 6 meses. De forma semelhante, Fiehn C, et al. (2023) documentaram maior persistência terapêutica com JAKi (67% aos 12 meses) em comparação aos csDMARDs (51%) (HR 0,74; 95% CI 0,66–0,83). A proteção estrutural, além da simples remissão clínica, foi abordada por Lopez-Romero P, et al. (2022), que mostraram progressão mínima de dano articular no grupo Baricitinib (mTSS 0,41) versus MTX (mTSS 1,04; $p < 0,001$). Em reforço, Komagamine M, et al. (2023) evidenciaram a supressão de erosões ósseas e osteopenia sistêmica por JAKi em modelo experimental.

Os desfechos funcionais também foram consistentemente positivos. Strand V, et al. (2019) demonstraram que Upadacitinib reduziu o tempo de rigidez matinal em média de 40 minutos e melhorou significativamente o SF-36 (qualidade de vida) em 7,2 pontos em comparação ao placebo ($p<0,01$). A análise da capacidade de impacto precoce dos JAKi é reforçada por Garufi C, et al. (2021), que utilizaram ultrassonografia para mostrar redução do Power Doppler Score em sinovite ativa em apenas 12 semanas de Baricitinib ou Tofacitinib ($p<0,001$), sugerindo ação rápida.

Em contraste, alguns estudos como Rocha CM, et al. (2021) observaram diferenças sutis entre moléculas, com Upadacitinib e Tofacitinib apresentando eficácia ligeiramente superior a Baricitinib e Filgotinib em alguns desfechos (ACR70). Entretanto, esses dados carecem de confirmação em estudos head-to-head desenhados para comparação direta. Sakai R, et al. (2022) trouxeram uma perspectiva importante sobre eficácia em subgrupos vulneráveis: em pacientes idosos (≥ 75 anos), o tratamento com JAKi não foi inferior em termos de controle de atividade da doença, demonstrando aplicabilidade em populações de risco.

Além disso, Landewê RBM, et al. (2024) e Burja B, et al. (2020) também sugerem que os JAKi proporcionam benefícios subjetivos além da supressão inflamatória, como melhora de fadiga e dor, mesmo quando a atividade inflamatória mensurável é discreta. Essa característica reforça a percepção de eficácia do ponto de vista do paciente. Adicionalmente, Meissner Y, et al. (2023) destacaram que a eficácia dos JAKi se manteve estável ao longo do tempo, sem perda de resposta até pelo menos 24 meses, e Mahmoud EM, et al. (2024), em estudo prospectivo, corroboraram que Baricitinib foi mais eficaz que DMARDs convencionais em todos os índices avaliados (DAS28-CRP, SDAI, CDAI).

Portanto, considerando os diversos métodos de avaliação (ACR20/50/70, DAS28-CRP, mTSS, qualidade de vida SF-36, ultrassonografia articular) e a consistência dos resultados entre ensaios clínicos, estudos observacionais e modelos experimentais, evidencia-se de maneira robusta que os JAKi oferecem superioridade ou, no mínimo, equivalência terapêutica aos DMARDs tradicionais, com benefícios adicionais em funcionalidade e preservação estrutural articular.

Segurança e eventos adversos

A segurança dos inibidores de Janus Quinase (JAKi) no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave foi avaliada em oito estudos da amostra analisada, com foco principal nos riscos cardiovasculares, infecciosos e oncológicos. De maneira geral, observou-se que, embora os JAKi apresentem eficácia robusta, seu perfil de segurança demanda atenção clínica específica, sobretudo em populações de maior risco. O estudo de Meissner Y, et al. (2023) evidenciou que, em uma coorte alemã de pacientes com artrite reumatoide, o uso de JAKi não resultou em aumento significativo da incidência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em comparação a DMARDs biológicos e sintéticos tradicionais, mesmo após ajustes para fatores de risco.

Esses achados contrastam com os resultados do estudo ORAL Surveillance, analisados por Ytterberg SR, et al. (2022), onde tofacitinibe foi associado a um risco aumentado de MACE (HR 1,33; IC 95%: 1,03–1,72) e neoplasias (HR 1,48; IC 95%: 1,04–2,09) em pacientes com fatores de risco cardiovascular estabelecidos e idade acima de 50 anos. Essa divergência entre dados populacionais e ensaios clínicos controlados indica que a segurança cardiovascular dos JAKi pode variar de acordo com o perfil do paciente e o rigor do acompanhamento clínico.

No que tange aos riscos infecciosos, Redeker I, et al. (2022) mostraram um aumento significativo na incidência de herpes zoster entre usuários de JAKi em comparação a csDMARDs, com um risco relativo de 3,6 vezes. Este achado foi parcialmente corroborado por Sakai R, et al. (2022), que, embora não tenham identificado aumento de infecções graves hospitalares em idosos usuários de JAKi, observaram uma incidência elevada de infecções virais leves, incluindo herpes zoster.

A consistência desses dados sugere que o risco infeccioso com JAKi, especialmente para vírus latentes, é uma preocupação prática significativa. A avaliação de eventos adversos graves em geral foi abordada por Kerschbaumer A, et al. (2020), cuja revisão sistemática apontou que, apesar de a taxa geral de eventos

adversos graves (SAEs) ser similar entre JAKi e bDMARDs, existe um discreto aumento no risco de infecções oportunistas entre usuários de JAKi. Tanaka Y, et al. (2023) reforçaram essa percepção ao relatar uma taxa de infecções sérias de aproximadamente 2,6 eventos por 100 pacientes-ano durante o tratamento com Filgotinib, comparável a outros JAKi.

Quanto ao risco oncológico, os dados extraídos de Rocha CM, et al. (2021) sugerem que, em estudos de curto prazo, o risco de malignidade associado aos JAKi é baixo e comparável aos bDMARDs. Contudo, Mahmoud EM, et al. (2024) alertaram que a maioria dos estudos disponíveis possui seguimento inferior a dois anos, limitando a capacidade de detectar um aumento de risco oncológico de forma conclusiva. A incorporação da literatura externa recente reforça e refina essas observações. Yang V, et al. (2023), em uma revisão crítica do estudo ORAL Surveillance, confirmaram que o aumento do risco cardiovascular e oncológico associado a JAKi, especialmente tofacitinibe, é mais relevante em indivíduos com idade avançada e fatores de risco cardiovascular, reportando um HR para câncer de 1,50 (IC 95%: 1,06–2,12).

Complementando essa análise, Ingrassia JP, et al. (2024), em uma meta-análise de 35 ensaios clínicos randomizados, não observaram aumento estatisticamente significativo de risco de tromboembolismo venoso (OR 1,05; IC 95%: 0,76–1,46), sugerindo que o risco trombótico pode ser menor do que previamente estimado. Dados populacionais, como os de Popa C, et al. (2023), também contribuem para uma visão mais equilibrada: neste estudo, o risco cardiovascular em usuários de JAKi foi semelhante ao observado em usuários de bDMARDs, com HR ajustado de 0,78 (IC 95%: 0,56–1,10), indicando que, em práticas clínicas contemporâneas, a seleção criteriosa dos pacientes pode mitigar os riscos associados.

Em paralelo, Opdam M, et al. (2023) reforçaram a preocupação com infecções, demonstrando um aumento de 22% no risco de infecções gerais (IRR ajustado 1,22; IC 95%: 1,12–1,33) e uma triplicação no risco de herpes zoster (IRR 3,03; IC 95%: 2,26–4,07) em pacientes tratados com JAKi. Em síntese, as evidências analisadas indicam que a segurança dos inibidores de JAK é aceitável na maioria dos pacientes, porém seu uso exige atenção redobrada em populações vulneráveis, como idosos, tabagistas e indivíduos com antecedentes cardiovasculares ou infecciosos. Estratégias como avaliação pré-tratamento rigorosa, vacinação preventiva contra herpes zoster e monitoramento longitudinal são recomendadas para maximizar a relação benefício-risco desses agentes no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave.

Limitações e perspectivas para pesquisas futuras

Apesar de reunir evidências importantes sobre a eficácia e segurança dos inibidores de Janus Quinase (JAKi) em comparação aos DMARDs tradicionais, esta revisão integrativa apresenta algumas limitações. A inclusão de diferentes tipos de estudo gerou heterogeneidade metodológica, dificultando comparações diretas entre os tratamentos. Além disso, a maioria dos estudos teve seguimento curto, limitando a avaliação de efeitos adversos a longo prazo, como riscos cardiovasculares e oncológicos. Observa-se também a falta de dados específicos sobre populações como idosos, pacientes com múltiplas comorbidades ou com histórico de falha terapêutica. Futuras pesquisas devem focar em estudos prospectivos de longa duração, comparações diretas entre diferentes JAKi, e na identificação de fatores preditivos de resposta e segurança, para promover tratamentos mais individualizados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa permitiu uma análise abrangente e crítica da eficácia e segurança dos inibidores de Janus Quinase (JAKi) em comparação aos DMARDs tradicionais no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave. De forma consistente, os JAKi demonstraram eficácia superior ou equivalente, tanto nos parâmetros objetivos de atividade da doença, como ACR20/50/70 e DAS28, quanto em desfechos relatados pelos pacientes, como redução de dor, fadiga e melhora da qualidade de vida. Evidências também indicam benefícios dos JAKi na proteção estrutural articular e na manutenção da adesão terapêutica a longo prazo. Apesar dos resultados promissores em eficácia, a segurança dos JAKi requer atenção, especialmente quanto ao risco aumentado de infecções oportunistas, como herpes zoster, e à possível elevação do risco cardiovascular e oncológico em grupos de pacientes mais vulneráveis. Dessa forma, a decisão pelo uso dos

JAKi deve ser baseada em uma avaliação individualizada, considerando cuidadosamente o perfil clínico de cada paciente. A introdução dos JAKi na prática clínica representa um avanço importante no manejo da artrite reumatoide, ampliando as opções terapêuticas disponíveis. No entanto, seu uso seguro exige vigilância contínua e avaliação criteriosa, reforçando a importância de uma tomada de decisão compartilhada entre médico e paciente.

REFERÊNCIAS

1. ALETAHA D e SMOLEN JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*, 2018; 320(13): 1360-1372.
2. BURJA B, et al. Hi-JAKi-ng synovial fibroblasts in inflammatory arthritis with JAK inhibitors. *Front Med*, 2020; 7: 124.
3. CROSS M, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014; 73(7): 1316-1322.
4. DE SOUSA MNA, et al. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. *Observatorio Econ Lat Am*, 2023; 21(10): 18448-18483.
5. EL JAMMAL T, et al. State of the art: approved and emerging JAK inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother*, 2021; 22(2): 205-218.
6. FIEHN C, et al. Real-world treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis initiating DMARDs in Germany—a health insurance claims data analysis. *Z Rheumatol*, 2023; 82(9): 739-753.
7. GARUFI C, et al. POS0677 The role of musculoskeletal ultrasound in predicting the response to JAK inhibitors: results from a large monocentric cohort. *Ann Rheum Dis*, 2021; 80: 583.
8. HARRINGTON R, et al. Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: an update on the efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib. *J Clin Med*, 2023; 12(20): 6690.
9. HERNÁNDEZ-CRUZ B, et al. Systematic literature review of real-world evidence on baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*, 2023; 10(6): 1417-1457.
10. INGRASSIA JP, et al. Cardiovascular and venous thromboembolic risk with JAK inhibitors in immune-mediated inflammatory skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2024; 160(1): 28-36.
11. KERSCHBAUMER A, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79(6): 744-759.
12. KOMAGAMINE M, et al. Effect of JAK inhibitors on the three forms of bone damage in autoimmune arthritis. *Inflamm Regen*, 2023; 43(1): 44.
13. LANDEWÉ RBM, et al. Why most (but perhaps not all) DMARDs work equally well. *Semin Arthritis Rheum*, 2024; 64: 152316.
14. LEE YH e SONG GG. Relative remission and low disease activity rates of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib versus methotrexate in DMARD-naïve RA. *Pharmacol*, 2023; 108(6): 589-598.
15. LOMONTE ABV, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Brazil with rheumatoid arthritis. *Medicine*, 2018; 97(31): 11609.
16. LOPEZ-ROMERO P, et al. Baricitinib enhances disease-modifying effects by uncoupling disease activity and joint progression. *Ann Rheum Dis*, 2022; 81(5): 622-631.
17. MAHMOUD EM, et al. Comparative study of baricitinib vs TNF- α inhibitors and DMARDs in Egyptian RA patients. *Clin Rheumatol*, ahead of print, 2024.
18. MEISSNER Y, et al. Risk of major cardiovascular events in RA treated with csDMARDs, bDMARDs and tsDMARDs. *RMD Open*, 2023; 9(4): 3489.
19. OPDAM M, et al. POS1070 Slightly increased infection risk for JAK inhibitors compared to bDMARDs. *Ann Rheum Dis*, 2023; 82: 857.
20. O'SHEA JJ e PLENCE R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and disease. *Immunity*, 2012; 36(4): 542-550.

21. PAGE MJ, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica*, 2023; 46: 112.
22. POPA C, et al. OP0221 Therapy with JAK inhibitors and cardiovascular risk in Dutch RA population. *Ann Rheum Dis*, 2023; 82: 145-146.
23. REDEKER I, et al. Risk of herpes zoster in RA under DMARD treatment: data from RABBIT register. *Ann Rheum Dis*, 2022; 81(1): 41-47.
24. ROCHA CM, et al. Current jakinibs for the treatment of RA: a systematic review. *Inflammopharmacology*, 2021; 29(3): 595-615.
25. SAKAI R, et al. Hospitalized infection risk under targeted therapies vs methotrexate in elderly RA. *Arthritis Res Ther*, 2022; 24(1): 135.
26. SANMARTÍ R e COROMINAS H. Upadacitinib for RA: a comprehensive review. *J Clin Med*, 2023; 12(5): 1734.
27. SINGH JA. Risks and benefits of JAK inhibitors in RA—past, present, and future. *N Engl J Med*, 2022; 386(4): 387-389.
28. STRAND V, et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND. *Arthritis Res Ther*, 2019; 21: 1-10.
29. TANAKA Y, et al. Filgotinib in RA: safety, efficacy and patient-centered outcomes. *Patient Prefer Adherence*, 2023; 17: 2499-2516.
30. YANG V, et al. Managing cardiovascular and cancer risk with JAK inhibitors. *Drug Saf*, 2023; 46(11): 1049-1071.
31. YTTERBERG SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in RA. *N Engl J Med*, 2022; 386(4): 316-326.