

Segurança do tratamento com hidroxiclороquina durante a gestação

Posicionamento conjunto da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) e Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)

Diante de questionamentos recentes, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), através do seu Presidente, da sua Diretoria Científica, da Comissão de Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), através do seu Presidente, da sua Diretoria Científica, da Comissão Nacional Especializada em Gestação de Alto Risco (CNE-GAR) vem apresentar um posicionamento sobre a segurança do uso da hidroxiclороquina (HCQ) durante a gestação em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), com objetivo de orientar profissionais de saúde e pacientes sobre os benefícios e a segurança do uso dessa medicação durante a gestação e lactação.

A HCQ é uma medicação amplamente utilizada no tratamento das doenças reumáticas, especialmente nas imunomediadas como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), lúpus cutâneo (1-5) e artrite reumatoide (AR) (6,7). A SBR, a FEBRASGO e o European League Against Rheumatism (EULAR) também recomendam, em circunstâncias específicas, o uso da HCQ para pacientes com síndrome de Sjögren (8,9) e síndrome antifosfolípide (SAF) (10). Atualmente, a HCQ é preferida em relação à cloroquina uma vez que apresenta melhor perfil de segurança (11), especialmente quanto ao risco de retinopatia (12).

No LES, a HCQ já é utilizada há mais de 60 anos (13), sendo atualmente a dose preconizada de 5mg/kg/dia de peso corporal real, com dose máxima de 400mg/dia. Seu uso é sempre indicado, exceto nos casos em que haja contraindicação (por exemplo, alergia) ou toxicidade prévia, uma vez que apresenta múltiplos benefícios, como: melhora da atividade da doença e redução de recidiva (15,16); melhora das lesões de pele e sintomas articulares (17,18); prevenção de dano acumulado (16,19,20); melhora da ação de outras medicações; benefícios no metabolismo glicêmico e lipídico e redução de fenômenos trombóticos (21); redução do risco de síndrome metabólica (22); diminuição da morbimortalidade materno-fetal durante a gestação (21,23-28); diminuição do risco de infecções (29); e, redução no risco de mortalidade (16,30,31). Além disso, o uso de doses de HCQ abaixo das preconizadas foi associado a maior risco de hospitalizações em pacientes com LES em atividade (32).

O uso da HCQ não apenas é permitido como é recomendado tanto no período pré-concepção, como durante a gestação e lactação nas mulheres com LES e outras doenças imunomediadas que necessitem do fármaco (21,23, 24), sendo seu uso associado à diminuição no risco de pré-eclâmpsia (PE), hipertensão gestacional e parto prematuro em gestantes com LES (25-28) e a sua interrupção relacionada ao maior risco de reativação do LES durante a gestação (23).

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2466 – 9º andar
São Paulo – SP – CEP 01402-000
Telefone: (+55 11) 3289-7165 / 3266-3986 / 98606-0174
E-mail: secretaria@reumatologia.org.br
www.reumatologia.org.br

Presidente: José Eduardo Martinez
Secretária Geral: Nafice Costa Araujo
1º Secretário: Claiton Viegas Brenol
2ª Secretária: Vera Lucia Szejnfeld
Diretora Científica: Licia Maria Henrique da Mota
Tesoureiro: Eduardo dos Santos Paiva
1º Tesoureiro: André Xenofonte Cartaxo Sampaio
Ouvidora: Sandra Hiroko Watanabe
Presidente Eleito: Valderilio Feijó Azevedo

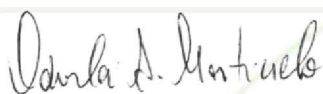
A presença de anticorpos anti-Ro/SS-A e/ou Anti-La/SS-B está associada ao risco de 1 a 2% risco de bloqueio atrioventricular total congênito, com aumento deste risco para 13 a 18% quando há antecedente materno de feto ou criança afetada. Nesses casos, o uso de HCQ está associado com diminuição de ocorrência do lúpus neonatal, especialmente em casos de recorrência de manifestação cardíaca (33-35). As mulheres com histórico de SAF refratária (gestação anterior com complicações obstétricas apesar de tratamento com AAS e enoxaparina nas doses preconizadas), também apresentam benefício da associação da HCQ, aumentando em 34% as chances de bom desfecho gestacional (36).

Diversos estudos demonstraram a segurança da HCQ durante a gestação, sem associação com o aumento de malformações congênitas (37-40). Por outro lado, um estudo associou pequeno aumento no risco de malformações congênitas (RR 1,33; 1,08-1,65 IC95%) quando utilizada em doses ≥ 400 mg/dia. O risco de malformações congênitas foi de 35,3/1000 em mulheres que não tomavam HCQ para 44,1/1000 naquelas que a utilizaram no primeiro trimestre (41). Embora os autores tenham usado métodos estatísticos para ajuste dos fatores de confusão, pequenos tamanhos de efeito podem ser explicados por medidas não aferidas ou sem informações suficientes para controlar as exposições ao tabaco, álcool, outras drogas e medicações de fácil acesso e a falta de suplementação de ácido fólico que podem ter levado ao risco de malformações. Além disso, não houve um padrão específico de malformações congênitas. Com isso, este estudo não demonstra de forma definitiva que o uso da HCQ nas doses recomendadas de até 400 mg/dia seja teratogênica (42). Este mesmo estudo foi incluído na revisão sistemática da literatura (43 estudos de 4701 exposições de gravidez à HCQ) da diretriz sobre o uso de medicações na gravidez e lactação da British Society for Rheumatology de 2022 e não se observou efeitos adversos da HCQ na gravidez, peso ao nascer, risco de abortos espontâneos no primeiro trimestre e nenhum padrão específico de malformações congênitas (4, 43).

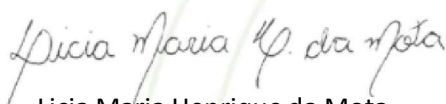
Desta forma, considerando as evidências científicas descritas:

1. As sociedades médicas nacionais e internacionais recomendam uso da HCQ para mulheres com LES (1-5) nos períodos de pré-concepção, gestação e lactação, exceto em casos de contraindicações;
2. Há múltiplos benefícios do uso da HCQ em dose de até 400 mg/dia nas pessoas com LES;
3. Há riscos de recidiva de atividade de doença no LES com a suspensão da HCQ e pior desfecho materno e fetal naquelas pacientes que não a utilizam ou suspendem a medicação antes ou durante a gestação e lactação;
4. Diversos estudos demonstraram a segurança da HCQ durante a gestação, sem associação com o aumento de malformações congênitas (37-40);
5. Diante ainda da preocupação deste grupo de especialistas acerca da suspensão inadvertida da HCQ durante a gestação e lactação das mulheres com LES e da necessidade de conscientizar e esclarecer equipes médicas e a população sobre os benefícios da medicação e riscos da sua suspensão de acordo com os conhecimentos científicos atuais.

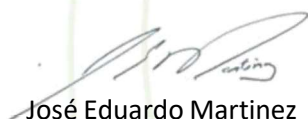
A Sociedade Brasileira de Reumatologia e Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia recomendam que, para a maioria das mulheres com LES, o benefício supera os riscos do uso da HCQ e, dentro dos preceitos éticos e de compliance, nos posicionamos a favor da manutenção e/ou início da HCQ durante a gestação e lactação na dose preconizada de 5 mg/kg/dia de peso corporal real, com dose máxima de 400 mg/dia, devendo o médico compartilhar com a paciente a tomada de decisão, assegurando uma decisão informada e personalizada.



Odirlei Andre Monticielo
Coordenador Comissão de Lupus da SBR



Licia Maria Henrique da Mota
Diretora Científica da SBR



José Eduardo Martinez
Presidente da SBR



Rosiane Mattar
Presidente da CNE de Gestação De Alto Risco da Febrasgo



Agnaldo Lopes da Silva Filho
Diretor Científico da Febrasgo



Maria Celeste Osório Wender
Presidente da Febrasgo

São Paulo, 30 de setembro de 2024

Referências

1. Reis-Neto ET SL, Sato EI, Borba EF, Klumb EM, Costallat LTL, Medeiros MMDC, Bonfá E, Araújo NC, Appenzeller S, Montandon ACOES, Yuki EFN, Teixeira RCA, Telles RW, Egypto DCSD, Ribeiro FM, Gasparin AA, Junior ASA, Neiva CLS, Calderaro DC, Monticelo OA. II Brazilian Society of Rheumatology consensus for lupus nephritis diagnosis and treatment. *Advances in rheumatology* (London, England). 2024;64(1).
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae S, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the rheumatic diseases: Ann Rheum Dis*; 2024.
3. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808.
4. Russell MD DM, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, Frishman M, Gayed M, Hodson K, Khamashta M, Moore L, Panchal S, Piper M, Reid C, Saxby K, Schreiber K, Senvar N, Tosounidou S, van de Venne M, Warburton L, Williams D, Yee CS, Gordon C, Giles I. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* (Oxford, England). 2023;62(4).
5. Sammaritano L, Bermas B, Chakravarty E, Chambers C, Clowse M, Lockshin M, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2020;72(4).
6. Mota L, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte A, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2018;58(1):2.
7. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25.
8. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dorner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18.
9. Valim V, Trevisani VF, Pasoto SG, Serrano EV, Ribeiro SL, Fidelix TS, et al. Recommendations for the treatment of Sjogren's syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(5):446-57.

10. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-304.
11. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrom K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-67.
12. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.
13. Lewis HM FG. Plaquenil in the treatment of discoid lupus erythematosus; a preliminary report. *AMA archives of dermatology*. 1956;73(6).
14. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-8.
15. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Senecal JL, Cividino A, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus*. 1998;7(2):80-5.
16. Nguyen Y BB, Urowitz MB, Hanly JG, Gordon C, Bae SC, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, Clarke AE, Bernatsky S, Wallace DJ, Isenberg DA, Rahman A, Merrill JT, Fortin PR, Gladman DD, Bruce IN, Petri M, Ginzler EM, Dooley MA, Ramsey-Goldman R, Manzi S, Jönsen A, Alarcón GS, Van Vollenhoven RF, Aranow C, Le Guern V, Mackay M, Ruiz-Irastorza G, Lim SS, Inanc M, Kalunian KC, Jacobsen S, Peschken CA, Kamen DL, Askanase A, Buyon J, Costedoat-Chalumeau N. Association Between Severe Nonadherence to Hydroxychloroquine and Systemic Lupus Erythematosus Flares, Damage, and Mortality in 660 Patients From the SLICC Inception Cohort. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2023;75(12).
17. Cavazzana I, Sala R, Bazzani C, Ceribelli A, Zane C, Cattaneo R, et al. Treatment of lupus skin involvement with quinacrine and hydroxychloroquine. *Lupus*. 2009;18(8):735-9.
18. Bezerra EL, Vilar MJ, da Trindade Neto PB, Sato EI. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3073-8.
19. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1473-80.

20. Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. Adjusted mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K is a predictor of outcome in SLE. *J Rheumatol*. 2005;32(5):824-7.
21. Costedoat-Chalumeau N, Dunogue B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med*. 2014;43(6 Pt 2):e167-80.
22. Muniz L, Pereira R, Silva T, Bonfá E, Borba E. Impact of Therapy on Metabolic Syndrome in Young Adult Premenopausal Female Lupus Patients: Beneficial Effect of Antimalarials. *Arthritis care & research*. 2015;67(9).
23. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85.
24. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10(6):401-4.
25. Duan J MD, Wen X, Guo Q, Gao J, Zhang G, Xu K, Zhang L. Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus*. 2021;30(7).
26. Liu Y WY, Zhang Y, Yang H. Hydroxychloroquine significantly decreases the risk of preeclampsia in pregnant women with autoimmune disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology*. 2023;42(5).
27. Hu Z GR, Huang W, Wang H, Qin L. Effect of Hydroxychloroquine on Lupus Activity, Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus and/or Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(2).
28. Seo MR CJ, Kim YM, Cha HS, Choi SJ, Oh S, Roh CR. Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. *Lupus*. 2019;28(6).
29. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R109.
30. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577-83.
31. Shinjo SK, Bonfa E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):855-62.

32. Nestor J CH, Mancini C, Zhou B, Zhang Y, Costenbader KH, Jorge A,. Hydroxychloroquine Dose and Hospitalizations for Active Lupus. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2024.
33. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012;126(1):76-82.
34. Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, Brancazio LR, Barker PC. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1):64.e1-7.
35. Martínez-Sánchez N P-PS, Robles-Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F, Martín Cameán M, Hueso Zalvide E, Bartha JL,. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunologic research*. 2017;65(2).
36. Fierro JJ V-BM, Ospina A, Henning S, de Leeuw K, Cadavid J ÁP,. The effects of hydroxychloroquine and its promising use in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. *Rheumatology international*. 2024;44(2).
37. Nguyen NV SE, Dominicus A, Altman M, Hellgren K, Simard JF, Arkema EV,. Hydroxychloroquine in lupus or rheumatoid arthritis pregnancy and risk of major congenital malformations: a population-based cohort study. *Rheumatology* (Oxford, England). 2024.
38. Chambers S, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology* (Oxford, England). 2009;48(6).
39. Bérard A SO, Zhao JP, Vinet E, Quach C, Bernatsky S,. Chloroquine and Hydroxychloroquine Use During Pregnancy and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Using Real-World Evidence. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12.
40. Andersson NW SL, Andersen JT,. Fetal safety of chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy: a nationwide cohort study. *Rheumatology* (Oxford, England). 2021;60(5).
41. Huybrechts KF BB, Zhu Y, Straub L, Mogun H, Kim SC, Desai RJ, Hernandez-Diaz S,. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;224(3).
42. Bermas BL CC. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects: don't throw out the baby with the bathwater. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;224(5).

43. Russell MD DM, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, Frishman M, Gayed M, Hodson K, Khamashta M, Moore L, Panchal S, Piper M, Reid C, Saxby K, Schreiber K, Senvar N, Tosounidou S, van de Venne M, Warburton L, Williams D, Yee CS, Gordon C, Giles I,. British Society of Rheumatology guideline working group response to European Medicines Agency safety update on Hydroxychloroquine. *Rheumatology* (Oxford, England). 2024;63(2).

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2466 – 9º andar
São Paulo – SP – CEP 01402-000
Telefone: (+55 11) 3289-7165 / 3266-3986 / 98606-0174
E-mail: secretaria@reumatologia.org.br
www.reumatologia.org.br

Presidente: José Eduardo Martinez
Secretária Geral: Nafice Costa Araujo
1º Secretário: Claiton Viegas Brenol
2ª Secretária: Vera Lucia Szejnfeld
Diretora Científica: Licia Maria Henrique da Mota
Tesoureiro: Eduardo dos Santos Paiva
1º Tesoureiro: André Xenofonte Cartaxo Sampaio
Ouvidora: Sandra Hiroko Watanabe
Presidente Eleito: Valderilio Feijó Azevedo