

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) vem por meio desta destacar pontos de preocupação em relação ao uso de antimaláricos (AM) [hidroxicloroquina(HCQ) e cloroquina (CQ)] conforme sugerido no protocolo liberado pelo Ministério da Saúde (MS) em 20 de maio de 2020: **“ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19”**

Embora não seja do escopo da SBR a orientação do tratamento de casos precoces ou avançados do COVID-19, já que se trata de uma doença infecciosa, a pandemia pelo novo coronavírus impactou nossa especialidade de várias formas. Nossos pacientes são portadores de doenças reumáticas imunomediadas (DRIM), com a necessidade muitas vezes de uso de medicações imunossupressoras. Havia uma preocupação de que estes pacientes seriam afetados de forma especial pela pandemia do novo coronavírus, o que felizmente não parece estar ocorrendo. A preocupação da SBR então foi a educação e a orientação destes pacientes, principalmente em relação aos cuidados gerais de prevenção e pela não interrupção do tratamento imunossupressor de maneira “preventiva”, pois não havia e ainda não há evidências de que esta conduta resultará menor contaminação.

Um outro lado do envolvimento da Reumatologia na pandemia foi a sugestão, em estudos iniciais, de que os AM como a hidroxicloroquina e a cloroquina, poderiam apresentar ação positiva na COVID-19. A experiência do uso de antimaláricos na Reumatologia vem de longo tempo, especialmente no lúpus eritematoso (sistêmico e cutâneo), na artrite reumatoide e na síndrome de Sjögren. Enquanto os estudos iniciais na COVID-19 ainda estavam sendo analisados, o que ocorreu foi um aumento desenfreado na compra de antimaláricos por toda a população, o que levou a uma indisponibilidade aguda da medicação para os pacientes com DRIM, que realmente necessitavam das mesmas.

Este grave problema levou a uma solicitação da SBR ao Ministério da Saúde para a restrição da prescrição de antimaláricos. Esta restrição tornou-se efetiva em março de 2020, mas a dificuldade da obtenção da AM permanece em todo o país, agravado pelo redirecionamento destas medicações para pacientes graves com COVID -19, mesmo sem evidência suficiente para seu uso.

Foi observado, em todo o mundo, que as doses altas dos antimaláricos usadas em pacientes com COVID-19 acarretam muito mais efeitos adversos, especialmente cardiovasculares, do que as doses menores prescritas para pacientes com DRIM. Estes efeitos foram extensivamente divulgados na mídia, e trouxeram graves preocupações para os pacientes com DRIM em uso destas medicações. Em 15 de abril de 2020, a SBR enviou uma nota técnica ao Ministério da Saúde sobre a segurança e eficácia dos antimaláricos nas DRIM.

Como o presente protocolo do MS discute novamente o uso de antimaláricos fora do contexto habitual das DRIM, gostaríamos de salientar e esclarecer pontos que podem levar este grupo de pacientes a anseios inadequados e abandono de tratamento. Os problemas se encontram principalmente nas “Notas” a partir da página 6 do documento.

NOTAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade *in vitro* demonstrada contra o coronavírus, ainda não há metanálises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme modelo anexo.

2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares, em Unidade de Saúde.

3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.

4. Contraindicações absolutas ao uso da hidroxicloroquina: gravidez, retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco, miastenia grave.

COMENTÁRIO DA SBR – Nas doenças reumáticas autoimunes, a hidroxicloroquina não é contraindicada na gravidez. Pelo contrário, ela é indicada nos pacientes com lúpus na gestação e na amamentação, por colaborar com a manutenção do controle da doença, sem repercussões para o feto ou para o recém-nascido.

5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina.

COMENTÁRIO DA SBR: Concordamos que o risco de maculopatia e perda visual é mais baixo com uso da HCQ, e reforçamos que o risco é extremamente baixo nas doses habituais de HCQ usadas para DRIM e corrigidas pelo peso corporal (abaixo de 1% em 5 anos, 2% até 10 anos e 4% após 20 anos de uso).

6. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida.

7. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (monitorar), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatran (reduzir dose de 220 mg para 110 mg), edoxabana (reduzir dose de 60 mg para 30 mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.

8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.

9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematoporfíria e doenças mentais.

10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.

COMENTÁRIO DA SBR – A maioria das interações graves de antimaláricos encontradas na literatura são em pacientes com uso prolongado e dose acumulativa alta de cloroquina, não de hidroxicloroquina. A cardiotoxicidade é extremamente rara nas doses habituais de HCQ usadas nas DRIM. Muitas vezes, na literatura, há discordância se não seria a condição de base mais grave do paciente que levaria a um maior risco cardíaco.

11. Para pacientes adultos hospitalizados e com sinais de gravidade considerar anticoagulação e pulso de corticoide.

12. Para pacientes adultos com sinais e sintomas moderados, considerar anticoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal respiratório (tosse, dispneia etc.) na ausência de oximetria.

13. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.

14. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a prescrição.

15. Investigar e tratar anemia.



16. Zinco – Para pacientes adultos, considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.

17. Monitorar o uso de anticoagulantes.

18. Realizar monitoramento eletrocardiográfico

19. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19:

- hemograma completo, TP e TTPA;
- PCR (de preferência ultra sensível);
- TGO, TGP, GGT, creatinina e ureia;
- Glicemia;
- ferritina, D-dímero, DHL;
- troponina / CK MB;
- vitamina D;
- Na/K/Ca/Mg;
- RT-PCR SARS-Cov-2;
- sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2;
- teste molecular rápido para coronavírus.

20. Exames de imagem de relevância na COVID-19:

- ECG.
- TC TÓRAX.

COMENTÁRIO DA SBR – Reforçamos que os exames acima são recomendados somente nos pacientes com COVID-19, e não em pacientes com uso de antimaláricos nas doses habituais para DRIM.

Finalmente, como instituição de caráter científico, a SBR reforça seu posicionamento de que só estudos randomizados e com grupos controle realmente definem se medicações são eficazes e efetivas no tratamento de qualquer condição clínica. Afastando-se da boa prática da ciência, corre-se o risco de utilizar medicações em muitos pacientes que não obterão benefício, podendo até mesmo ser prejudicados, enquanto pacientes que certamente necessitam destas medicações correm risco por não conseguir obtê-las. A SBR apoia a posição baseada em

evidências das “Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19, versão 18 de maio de 2020”, documento científico elaborado com a participação da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), que pode ser acessado em <https://bit.ly/2LGWSaD>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

Referências

1. Klumb, E.M., et al., [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. Rev Bras Reumatol, 2015. 55(1): p. 1-21.
2. Fanouriakis, A., et al., 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 2019. 78(6): p. 736-745.
3. Mota, L., et al., 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. Adv Rheumatol, 2018. 58(1): p. 2.
4. Ramos-Casals, M., et al., EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis, 2020. 79(1): p. 3-18.
5. Valim, V., et al., Recommendations for the treatment of Sjogren's syndrome. Rev Bras Reumatol, 2015. 55(5): p. 446-57.
6. Marmor, M.F., et al., Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology, 2016. 123(6): p. 1386-94.
7. Schrezenmeier, E. and T. Dorner, Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. Nat Rev Rheumatol, 2020. 16(3): p. 155-166.
8. Tsakonas, E., et al., A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. Lupus, 1998. 7(2): p. 80-5.
9. Fessler, B.J., 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): p. 1473-80.
10. Aouhab, Z., et al., Outcomes of Systemic Lupus Erythematosus in Patients who Discontinue Hydroxychloroquine. ACR Open Rheumatol, 2019. 1(9): p. 593-599.

11. Levy, R.A., et al., Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 2001. 10(6): p. 401-4.
12. Andreoli, L., 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): p. 476-485.
13. Izmirly, P.M., 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): p. 76-82.
14. Tunks, R.D., et al., Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol*, 2013. 208(1): p. 64.e1-7.
15. Vivien, G., et al., Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 2018.
16. Fiehn, C., et al., Safety management in treatment with antimalarials in rheumatology. Interdisciplinary recommendations on the basis of a systematic literature review. *Z Rheumatol*, 2020.
17. Food and Drug Administration (FDA). FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF CHLOROQUINE PHOSPHATE SUPPLIED FROM THE STRATEGIC NATIONAL STOCKPILE FOR TREATMENT OF COVID-19 IN CERTAIN HOSPITALIZED PATIENTS. 2020 [cited 2020 11/04/2020]; Available from: <https://www.fda.gov/media/136535/download>.
18. Chatre, C., et al., Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf*, 2018. 41(10): p. 919-931.
19. Baguet, J.P., F. Tremel, and M. Fabre, Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart*, 1999. 81(2): p. 221-3.
20. Nord, J.E., et al., Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2004. 33(5): p. 336-51.
21. The task force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care, The Brazilian Society of Infectious Diseases and The Brazilian Society of Pulmonology. Brazilian Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. May 18, 2020. <https://bit.ly/2LGWSaD>.