

CAIO BOSQUIERO ZANETTI

Níveis sanguíneos de hidroxicloroquina e incidência de *flare* após o uso de dose baixa (2–3 mg/kg/dia) em pacientes com antecedente de nefrite lúpica: resultados de um ensaio clínico randomizado controlado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientadora: Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

São Paulo

2023

CAIO BOSQUIERO ZANETTI

Níveis sanguíneos de hidroxicloroquina e incidência de *flare* após o uso de dose baixa (2–3 mg/kg/dia) em pacientes com antecedente de nefrite lúpica: resultados de um ensaio clínico randomizado controlado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientadora: Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Zanetti, Caio Bosquiere

Níveis sanguíneos de hidroxiquina e incidência de flare após o uso de dose baixa (2-3 mg/kg/dia) em pacientes com antecedente de nefrite lúpica : resultados de um ensaio clínico randomizado controlado / Caio Bosquiere Zanetti. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Orientadora: Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfã.

Descritores: 1.Hidroxiquina 2.Maculopatia. 3.Nefrite lúpica 4.Lúpus eritematoso sistêmico 5.Atividade de doença 6.Espectrometria de massa em tandem

USP/FM/DBD-010/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha querida esposa, aos meus grandes mestres e a meus fiéis companheiros de trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT	8
1. INTRODUÇÃO	10
2. JUSTIFICATIVA	13
3. OBJETIVOS	14
3.1. Primário.....	14
3.2. Secundário	14
4. PACIENTES e métodos	15
4.1. Desenho do estudo	15
4.2. Avaliação clínica	16
4.3. Avaliação laboratorial.....	17
4.4. Dosagem sanguínea de Hidroxicloroquina.....	18
4.5. Análise estatística	19
5. RESULTADOS.....	20
6. CONCLUSÕES	22
7. ANEXOS	24
8. REFERÊNCIAS.....	56

RESUMO

Zanetti CB. Níveis sanguíneos de hidroxicloroquina e incidência de *flare* após o uso de dose baixa (2–3 mg/kg/dia) em pacientes com antecedente de nefrite lúpica: resultados de um ensaio clínico randomizado controlado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Em 2016, a Academia Americana de Oftalmologia (AAO) recomendou que, para pacientes com lúpus, a dose de hidroxicloroquina (HCQ) não deve exceder 5 mg/kg/. Recentemente, foi demonstrado que a dose recomendada pela AAO é capaz de manter níveis sanguíneos adequados de HCQ para a maioria dos pacientes com nefrite lúpica (NL), bem como um baixo risco de *flare*. No entanto, a dose mínima de HCQ necessária para manter níveis adequados da droga é desconhecida. Esse estudo tem como objetivo avaliar se a redução adicional na dose de HCQ recomendada pela AAO sustentaria os níveis sanguíneos de hidroxicloroquina em indivíduos com NL estável por um período de 12 meses. Foram avaliados setenta e três pacientes com NL estável, em uso da dose recomendada pela AAO por ≥ 6 meses e com níveis sanguíneos basais adequados de HCQ ($\geq 613,5$ ng/mL). Os indivíduos foram divididos em dois grupos: dose baixa de HCQ (2–3mg/kg/dia), $n = 32$, e dose recomendada pela AAO (5 mg/kg/dia), $n = 41$. Todos os pacientes passaram por rigorosa avaliação clínica e laboratorial no início do estudo e aos 3, 6 e 12 meses. Os níveis sanguíneos de HCQ foram medidos por HPLC e espectrometria de massa em tandem. O *flare* foi definido como aumento ≥ 3 no SLE Disease Activity Index-2000 e/ou mudança no tratamento. A avaliação prospectiva revelou para o grupo dose baixa uma diminuição dos níveis sanguíneos de HCQ já aos 3 meses ($1.404,9 \pm 492,0$ vs. $731,6 \pm 385,0$ ng/mL, $p < 0,01$), permanecendo estáveis e baixos aos 6 meses ($p = 0,273$) e 12 meses ($p = 0,091$). Para o grupo dose recomendada pela AAO, ocorreu uma diminuição dos níveis sanguíneos apenas aos 12 meses ($1343,5 \pm 521,5$ vs. $991,6 \pm 576,3$ ng/mL, $p < 0,001$). A frequência de pacientes com níveis sanguíneos

inadequados foi maior no grupo de dose baixa aos 6 (56% vs. 23%, $p = 0,005$) e aos 12 meses (66% vs. 32%, $p = 0,002$). A frequência de *flare* aos 6 e 12 meses foi similar nos dois grupos ($p > 0,05$). Em conclusão, a prescrição de dose baixa de HCQ (2–3 mg/kg/dia) não é capaz de sustentar níveis sanguíneos adequados de HCQ em 6 e 12 meses para a maioria dos pacientes com NL estável. Já a dose recomendada pela AAO é suficiente para manter os níveis sanguíneos de HCQ bem acima do limite de segurança para *flare*.

Palavras-chave: Hidroxicloroquina. Maculopatia. Nefrite lúpica. Lúpus eritematoso sistêmico. Atividade de doença. Espectrometria de massa em tandem.

ABSTRACT

Zanetti CB. Hydroxychloroquine blood levels and flare incidence in stable lupus nephritis patients under low dose (2–3mg/kg/day): results of prospective randomized controlled trial [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

In 2016 The American Academy of Ophthalmology (AAO) suggested the daily prescription of hydroxychloroquine (HCQ) should not surpass 5 mg/kg of real body-weight. A recent study reported that the recommended dose could sustain adequate levels of the drug for almost all lupus nephritis patients and it's clinical benefits. Still, it is not known if a lower HCQ dose is able to maintain adequate drug blood levels. The objective of this trial was to assess if a further decrease in the HCQ prescribed dose (2–3 mg/kg/day) could maintain an adequate HCQ blood level in stable LN patients for a 12-month period. Seventy-three inactive LN individuals under recommended dose for at least six months and HCQ blood levels ≥ 613.5 ng/mL were allocated in two groups: low dose (2–3mg/kg/day, n = 32), and recommended AAO dose (5 mg/kg/day, n = 41). Every patient went under a Baseline, 3-, 6- and 12-month evaluation. Hydroxychloroquine whole blood level was determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. LES flare is characterized as an increase ≥ 3 points in SLE Disease Activity Index-2000 and/or therapy modification. All patients went under strict clinical and laboratorial evaluation. The statistical analysis showed for the first group a significant reduction in HCQ blood levels from Baseline to the 3-month evaluation ($1,404.9 \pm 492.0$ vs. 731.6 ± 385.0 ng/mL, $p < 0.01$), and stable blood levels at the 6- ($p = 0.273$) and 12-month evaluation ($p = 0.091$). The AAO recommended dose group showed a reduction of the HCQ blood levels just from the Baseline to the 12- month evaluation (1343.5 ± 521.5 vs. 991.6 ± 576.3 ng/mL, $p < 0.001$). Inadequate HCQ blood levels was greater in low-dose group than in the recommended AAO dose group at the 6- (56% vs. 23%, $p = 0.005$) and 12-month evaluation (66% vs. 32%, $p =$

0.002). The flare incidence at 6 and 12 months were similar in both low dose and recommended dose groups ($p > 0.05$). In summary, the prescription of low dose (2–3 mg/kg/day) cannot maintain adequate HCQ blood levels for the majority of stable LN individuals at 6 and 12 months. Recommended AAO-2016 dose sustained HCQ blood levels over this limit for a 12-month period.

Keywords: Hydroxychloroquine. Maculopathy. Lupus nephritis. Lupus erythematosus, systemic. Disease activity. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença que pode acometer diversos órgãos, inclusive os rins, levando à nefrite lúpica (NL), além de elevado risco de diversas complicações como malignidades, infecções, doenças cardiovasculares e redução global da sobrevida (Barbary et al., 2018). Seu tratamento continua algo extremamente complexo e engloba diversas medidas medicamentosas e não-medicamentosas. Dentre elas, podemos destacar a proteção solar, dieta saudável e balanceada, exercícios físicos regulares, interrupção do tabagismo, além dos glicocorticoides, hidroxicloroquina (HCQ), imunossupressores sintéticos e imunobiológicos (Pons-Estel et al., 2018; Fava e Petri, 2019). Assim, a meta do tratamento reside não apenas no controle do quadro clínico e melhora laboratorial, mas também na melhora da qualidade de vida, diminuição dos danos cumulativos, redução da mortalidade e complicações diretamente relacionadas ao uso dos medicamentos (Costedoat-Chalumeau et al., 2014).

Dentre os medicamentos, a HCQ é considerada a pedra angular e deve ser prescrita para todos os indivíduos sem contraindicações (Fanouriakis et al., 2019; Shippey et al., 2018; Costedoat-Chalumeau et al., 2013). Conforme extensamente demonstrado, o uso da HCQ relaciona-se diretamente à diminuição da atividade inflamatória e da incidência de crises do LES (The Canadian Hydroxychloroquine Study Group, 1991), à redução dos sintomas articulares e lesões cutâneas (Kuhn et al., 2011), ao aumento da eficácia do micofenolato de mofetila no controle da NL (Kasitanon et al., 2006), bem como à diminuição da dose acumulada de glicocorticoides (Pakchotanon et al., 2018).

Atualmente, existem formas de aferir os níveis sanguíneos de HCQ pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e utilizá-la como preditor de crises. Diversos estudos mostram que níveis sanguíneos de HCQ menores que 1.000 ng/ml estão diretamente relacionados à piora das manifestações do LES no período de 6 meses (Costedoat-Chalumeau et al., 2006) e que indivíduos com

dosagem sanguínea de HCQ maiores ou iguais a 600 ng/ml têm redução no risco de acometimento renal pela doença (Cunha et al., 2017).

Além disso, níveis sanguíneos acima de 613,5 ng/ml também são preditores de boa evolução à médio prazo, dado este demonstrado por estudo longitudinal envolvendo 82 pacientes com antecedente de nefrite lúpica acompanhados por 7 meses, em que níveis sanguíneos de hidroxicloroquina abaixo de 613,5 ng/ml no momento da admissão se apresentaram como fator de risco independente para *flare* durante este período, ao passo que pacientes com níveis acima desse *cut-off* tiveram uma incidência significativamente menor de reativação de doença (25% vs. 4%, OR=8,67) (Pedrosa et al., 2020).

No entanto, é bem estabelecido que a HCQ se deposita na retina, especificamente na melanina da camada epitelial pigmentada, podendo danificar as células locais e levar à doença macular por depósito em até 20% dos indivíduos depois 20 anos de uso (Fanouriakis, 2019; Jorge et al., 2018; ; Kim JW, 2017; Melles e Marmor, 2014; Costedoat-Chalumeau, 2014). Por isso, a doença macular pela HCQ é a principal complicação ligada ao seu uso no longo prazo, tornando-se por vezes grande motivo de incapacidade e forte justificativa para suspensão e contra indicação do uso da droga.

Por outro lado, sabemos que o risco de depósito retiniano levando à maculopatia por HCQ é mínimo quando prescrita em doses menores que 5 mg/kg/dia (peso corporal real) (Marmor, 2016). Isso foi demonstrado por estudo retrospectivo envolvendo 2361 pacientes, cuja prevalência de maculopatia por hidroxicloroquina foi de 10% após 10 anos e 40% após 20 anos de uso da medicação para doses acima de 5 mg/kg/dia, em comparação a 2% após 10 anos e 20% após 20 anos de uso para doses entre 4-5 mg/kg/dia de HCQ (OR=5,67), com prevalência ainda mais baixas para doses diárias menores que 4 mg/kg/dia, acometendo menos que 1% dos indivíduos após 10 anos de uso e somente 5% após 20 anos de uso (Melles e Marmor, 2014). Desse modo, buscando diminuir as chances de desenvolvimento da doença macular e, baseado exclusivamente no risco de toxicidade pela droga, a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR), em acordo a *American Academy of Ophthalmology*

(AAO), recomenda desde então que a prescrição de HCQ não deve exceder o limite de 5 mg/kg/dia (peso corporal real) (Marmor et al., 2016; Fanouriakis, 2019).

Posteriormente, foi demonstrado em um ensaio clínico que indivíduos com antecedente de NL e alto risco de maculopatia em uso de dose recomendada (4,5-5,0 mg/kg/dia) mantiveram níveis adequados e os benefícios terapêuticos da droga durante um período de 7 meses (Pedrosa et al., 2020). Assim, fica evidente que a prescrição de HCQ respeitando a recomendação de 5 mg/kg/dia não só confere um maior perfil de segurança em relação à maculopatia tóxica, como também é capaz de sustentar os efeitos terapêuticos da droga em pacientes com antecedente de nefrite lúpica. No entanto, a literatura médica ainda não determinou qual é a menor dose diária de HCQ necessária para manter os níveis sanguíneos desses pacientes acima da faixa de risco para surtos de atividade (*flare*), podendo ser ainda menor que a dose atualmente recomendada.

Assim, este estudo teve como principal objetivo avaliar se o uso de dose baixa de HCQ (2,5-3 mg/Kg/dia) é capaz de manter os níveis sanguíneos da droga acima dos limites de segurança previamente estabelecidos (600-613,5 ng/ml) em pacientes com NL estável por um período de 12 meses. Adicionalmente, avaliamos a frequência de *flare* nos pacientes em uso de dose baixa em comparação àqueles usando a dose recomendada de HCQ (5 mg/Kg/dia).

2. JUSTIFICATIVA

Até o momento nenhum outro estudo avaliou se a prescrição de dose baixa de HCQ (2,5 mg/Kg/dia) é capaz de manter os níveis sanguíneos da droga no longo prazo acima do limite de segurança estabelecido para risco de atividade de doença. Esses achados poderão ser muito importantes para embasar a prescrição de dose baixa de HCQ para pacientes com NL estável, reduzindo a dose total acumulada da droga e, por consequência, seus efeitos colaterais, tal como a maculopatia por HCQ.

3. OBJETIVOS

3.1. Primário

Avaliar se o uso de dose baixa de HCQ (2-3 mg/kg/dia) é capaz de manter os níveis sanguíneos da droga acima do *cut-off* de segurança em pacientes com NL estável por um período 12 meses.

3.2. Secundário

Comparar a incidência de *flare* em 12 meses entre pacientes com NL estável em uso de dose recomendada pela AAO (5,0 mg/kg/dia) e em uso de dose baixa de HCQ (2-3 mg/kg/dia).

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Esse é um ensaio clínico randomizado controlado de fase IV. Após assinatura do termo de consentimento informado, 124 pacientes com NL estável foram selecionados de forma consecutiva no ambulatório de LES do departamento de reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O desenho do estudo é demonstrado em forma esquemática na **figura 1**.

Os critérios de inclusão foram: critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* de 1997 (Hochberg et al., 1997), idade ≥ 18 anos, doença estável há pelo menos 6 meses (SLEDAI-2K ≤ 3) (Chaigne et al., 2017), doses estáveis de HCQ segundo a recomendação da AAO por pelo menos 6 meses (4-5,5 mg/kg de peso corporal real, máximo de 400 mg/dia de HCQ) e níveis sanguíneos de HCQ acima de 613,5 ng/ml. Os critérios de exclusão foram: uso de drogas com possíveis interações medicamentosas com a HCQ (tamoxifeno, antiácidos e digoxina) (Jallouli et al., 2015; Mcelnay et al., 1985; Melles e Marmor, 2014), alcoolismo (Munster et al., 2002; Browning et al., 2014), infecções ativas, insuficiência hepática e cardíaca, hemodiálise e diálise peritoneal, creatinina sérica > 3 mg/dL (AbuRahma et al., 2014) e gravidez. Nenhum dos pacientes apresentava retinopatia em avaliação por tomografia de coerência óptica (SD-OCT) (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha).

Na admissão, os pacientes foram randomizados em dois grupos: grupo dose recomendada pela AAO de HCQ (4-5,5 mg/kg/dia, peso corporal real, até 400 mg/dia)

e grupo dose baixa de HCQ (2-3 mg/kg/dia, peso corporal real). A dose adotada para o grupo dose baixa foi escolhida arbitrariamente como metade da dose máxima diária recomendada pela AAO. A dose de HCQ era prescrita na forma de comprimidos inteiros de 400 mg, variando entre 3 e 7 tomadas por semana, de acordo com o peso e o grupo de cada paciente.

Após a seleção inicial, 51 pacientes foram excluídos. Quarenta pacientes foram excluídos por apresentarem níveis sanguíneos basais de HCQ abaixo de 613,5ng/ml, três pacientes foram excluídos devido ao uso de doses de HCQ abaixo das recomendadas pela AAO nos 6 meses que antecederam o estudo e 8 pacientes foram excluídos posteriormente devido à falta de uma ou mais amostras do nível sanguíneo de HCQ.

Os indivíduos de ambos os grupos foram avaliados no início do estudo e, posteriormente, aos 3, 6 e 12 meses. Foram obtidos dados clínicos e laboratoriais, além da dosagem das concentrações sanguíneas de HCQ em todas as avaliações. Avaliações adicionais foram realizadas no caso de sinais de reativação da doença e os pacientes que apresentaram *flare* foram retirados do estudo imediatamente após as avaliações em questão. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Universidade de São Paulo e registrado em Clinicaltrials.gov sob o número #NCT03122431.

4.2. Avaliação clínica

A avaliação demográfica consistia em: idade, sexo, etnia autorreferida e tempo de doença. A atividade de doença foi avaliada pelo *SLE Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) (Gladman et al., 2002) e o dano acumulado foi avaliado de acordo com *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus/ACR – Damage Index* (SLICC/ACR-DI) (Petri et al., 2012). O

flare foi definido como elevação de ≥ 3 pontos na escala SLEDAI-2K e/ou necessidade de alteração na terapia de base (imunossupressor/glicocorticoide). Foram avaliadas e registradas as terapias concomitantes como prednisona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida endovenosa, micofenolato mofetil e rituximabe. Durante o estudo, a única alteração terapêutica permitida em ambos os grupos foi a redução na dose de glicocorticoides.

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado por: peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m) (WHO BMI Online Calculator), com nova aferição de peso, novo cálculo de IMC e ajuste da dose de HCQ a cada avaliação, caso necessário. Todos os pacientes passaram por avaliações oftalmológicas anuais, composta por exame clínico e tomografia de coerência óptica (OCT), sendo submetidos a, pelo menos, uma avaliação no período de estudo. Todos os dados foram compilados e armazenados na plataforma REDCap.

4.3. Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial incluiu hemograma completo, aspartato aminotransferase (TGO), alanina aminotransferase (TGP), glicemia em jejum, ureia, creatinina, análise de urina, relação proteína/creatinina na urina isolada. Os valores séricos de complemento C3 e complemento C4 foram avaliados por imunoturbidimetria e a pesquisa dos anticorpos anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA) foi realizada através de imunofluorescência indireta usando *Crithidia lucilliae* como substrato. Tais exames foram realizados em todas as avaliações clínicas (*baseline*, 3, 6 e 12 meses), com exceção à análise dos anticorpos antinucleares (ANA), que foi realizada por imunofluorescência indireta somente na avaliação inicial (*baseline*).

4.4. Dosagem sanguínea de Hidroxicloroquina

Devido a maior estabilidade farmacocinética, a determinação dos níveis sanguíneos de hidroxicloroquina foi realizada em amostras de sangue total por método HPLC e espectrometria de massa em *tandem* (Tett et al, 1988; Tett SE, 1993). O processo de extração dos analitos foi como descrito por Munster e cols. (2002): 10 mL de sangue foram coletados em tubos salinizados contendo heparina, aliquotados e estocados a -80°C até sua análise. Após o descongelamento, a amostra foi alcalinizada com NaOH 10N e suplementada com o controle interno (cloroquina ou sulfato de HCQ-D4). A amostra foi então submetida a dois ciclos de extração com éter e/ou acetonitrila e o resíduo obtido após a evaporação foi reconstituído com a fase móvel (metanol: água acidificada com ácido fórmico) e injetado no sistema LC-MS/MS segundo o protocolo de Soichot, 2014. A separação cromatográfica foi obtida empregando coluna analítica *HypersilGold aQ* e, como fase móvel, gradiente de água e metanol acidificado com 0,1% de ácido fórmico. A detecção dos analitos foi feita por espectrometria de massa em *tandem* com espectrômetro de massas com fonte de ionização por eletronebulização operando no modo íon positivo. Sulfato de HCQ e seus metabólitos DHCQ, DCQ, BDCQ serão adicionados em concentrações crescentes a uma amostra de sangue de indivíduos saudáveis como padrões na elaboração da curva de calibração a ser utilizada no cálculo quantitativo do fármaco e de seus derivados e como controle de qualidade.

Todos os pacientes foram classificados a partir dos valores sanguíneos de HCQ como: adequado ($\geq 613,5$ ng/mL) e inadequado ($< 613,5$ ng/mL) [7]. Pacientes com todas as medidas sanguíneas de HCQ $\geq 613,5$ ng/mL (aos 3, 6 e 12 meses) foram classificadas como persistentemente adequadas. Todas as avaliações clínicas foram realizadas por avaliadores médicos cegos em relação aos níveis sanguíneos de HCQ.

4.5. Análise estatística

Os 32 pacientes do Grupo dose baixa de HCQ (2-3 mg/kg/dia, peso corporal real) que tiveram seus níveis sanguíneos determinados em todos os momentos do estudo conferiram um poder de amostra (Post-hoc) de 96,9% em 12 meses, com significância de 0,05 (erro alfa). A avaliação estatística foi realizada por meio do software Sigma Stat versão 3.1 (2005, EUA) e GraphPad Quick Calcs on-line. Parâmetros contínuos foram expressos como mediana (valores mínimo e máximo) ou média \pm desvio padrão e parâmetros categóricos como taxa (porcentagem). Os parâmetros com distribuições normais e anormais foram avaliados pelo teste t de Student e teste de Mann-Whitney, respectivamente. Para variáveis categóricas foram aplicados o teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado de Pearson. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

5. RESULTADOS

Ao final do estudo foram avaliados 73 pacientes com NL estável, na proporção de: grupo dose baixa de HCQ (32) e grupo dose recomendada pela AAO (41). Os dados demográficos, parâmetros de doença, uso de HCQ e tratamentos concomitantes são demonstrados na **tabela 1**. Não houve diferenças em relação a idade, sexo, etnia, IMC, uso de prednisona e imunossupressores entre os grupos.

À admissão, os dois grupos também foram similares em relação ao tempo de duração da doença de [7 (1–41) vs. 9 (1-27) anos, $p=0.273$], índice SLEDAI-2K [0 (0-2) vs. 0 (0-2), $p=0,371$], e índice SLICC / ACR-DI [0 (0–6) vs. 0 (0–9), $p=0.815$], bem como tempo de uso de HCQ [6.6 (1–21) vs. 7.9 (1.8–27) anos, $p=0,304$], dose cumulativa de HCQ [973.3 (146–3066) vs. 1153.4 (158.2–3942.8) g, $p=0,386$] e concentração sanguínea de HCQ [1343.5 ± 521.5 vs. 1404.9 ± 492.0 ng/mL, $p=0.456$].

A **figura 2A** mostra os níveis sanguíneos de HCQ no grupo dose recomendada pela AAO ao longo do tempo, com queda significativa das suas concentrações sanguíneas somente aos 12 meses (1343.5 ± 521.5 vs. 991.6 ± 576.3 ng/mL, $p < 0.001$). No entanto, mesmo após tal queda, os níveis sanguíneos de HCQ permaneceram bem acima dos valores definidos como seguros e, portanto, mantiveram-se persistentemente adequados.

Por outro lado, a **figura 2B** mostra um padrão importante de evolução dos níveis sanguíneos de HCQ no grupo dose baixa: houve uma queda significativa após 3 meses da redução da dose de HCQ (1404.9 ± 492.0 vs. 731.6 ± 385.0 ng/mL, $p < 0.01$), atingindo valores muito próximos ao *cut-off* de segurança para *flare* previamente estabelecido ($\geq 613,5$ ng/ml). Em seguida, os níveis sanguíneos de HCQ permaneceram estáveis, muito próximos ao limite indesejável no intervalo de 6 meses (648.0 ± 435.7 vs. 731.6 ± 385.0 ng/mL, $p = 0.273$) e abaixo do *cut-off* de segurança para *flare* aos 12 meses (569.0 ± 533.4 vs. 731.6 ± 385.0 ng/mL, $p=0.091$).

A **figura 3** mostra a evolução dos níveis sanguíneos de HCQ nos dois grupos ao longo dos 12 meses de estudo. Note como as concentrações sanguíneas de HCQ do grupo dose recomendada pela AAO, apesar de queda aos 12 meses, permanecem

muito acima do *cut-off* de segurança previamente estabelecido, enquanto no grupo dose baixa de HCQ os níveis sanguíneos ficam muito próximos aos valores indesejados aos 3 e 6 meses e abaixo do *cut-off* de segurança aos 12 meses.

A prevalência de pacientes no grupo dose baixa de HCQ com níveis sanguíneos inadequados (<613,5 ng/ml) foi maior aos 6 [19/34 (56%) vs. 10/43 (23%), $p=0.005$] e aos 12 meses (21/32 (66%) vs. 13/41 (32%), $p=0.002$) quando comparado ao grupo dose recomendada pela AAO. Já a frequência de pacientes com níveis persistentemente adequados no grupo dose baixa de HCQ foi menor aos 6 [11/32 (34%) vs. 27/41 (66%), $p=0.001$] e aos 12 meses [7/32 (22%) vs. 20/41 (49%), $p=0.027$] quando comparado ao grupo dose recomendada pela AAO.

A incidência de *flare* foi semelhante entre os dois grupos aos 6 meses [3/41 (7%) vs. 1/32 (3%), $p=0.626$] e aos 12 meses [5/41 (12%) vs. 7/32 (22%), $p=0.430$]. Também foram encontrados resultados semelhantes quanto ao tempo médio para *flare* em ambos os grupos [6.9 ± 2.6 vs. 8.5 ± 2.7 meses, $p=0.322$]. Nenhum paciente do estudo apresentou sinais de reativação de doença aos 3 meses.

O número de pacientes que apresentaram alterações clínicas ou imunológicas com necessidade de intervenções terapêuticas (aumento de glicocorticoides ou imunossupressores) no período de 12 meses foi: 4 pacientes apenas com alterações clínicas (proteinúria, artrite, serosite, erupção cutânea); 3 pacientes com alterações clínicas (erupção, proteinúria, artrite) e imunológicas (aumento em títulos de anti-DNAs e / ou diminuição nos níveis de fração de complemento); e 5 pacientes com apenas alterações imunológicas.

Todos os outros pacientes que não apresentaram reativação da doença mantiveram ou diminuíram suas terapias com glicocorticoides/imunossupressores e nenhum paciente do estudo apresentou sinais de maculopatia por HCQ, com necessidade de suspensão da medicação.

6. CONCLUSÕES

Nosso estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado controlado de fase IV a avaliar a prescrição de dose baixa de HCQ em indivíduos com NL estável por um período de 12 meses. Nossa análise tem como pontos fortes a homogeneidade da população de pacientes em relação ao sexo, idade, etnia, tempo de doença, IMC, antecedente de NL, perfil de uso prévio de HCQ e tratamentos concomitantes. Outra força do nosso estudo é a avaliação clínica e laboratorial rigorosa em diversos momentos, permitindo um monitoramento fiel dos níveis sanguíneos de HCQ e do seu comportamento ao longo de 12 meses em ambos os grupos.

Foi demonstrado que a prescrição de dose baixa de HCQ para pacientes com NL estável não só foi incapaz de sustentar níveis adequados de HCQ, levando a uma redução significativa da média dos níveis sanguíneos da droga aos 3 e 6 meses, como também resultou em níveis sanguíneos abaixo do *cut-off* de segurança aos 12 meses, deixando os pacientes do grupo dose baixa de HCQ sob maior risco de *flare*.

Também notamos que a maioria dos pacientes do grupo dose baixa de HCQ apresentaram níveis sanguíneos inadequados (<613,5 ng/ml) aos 6 e 12 meses. Esse é um dado significativo, uma vez que no grupo dose recomendada de HCQ menos de um terço dos pacientes apresentavam medidas abaixo desse valor. Reforçando esses achados, observamos, ainda, que no grupo dose baixa de HCQ o número de pacientes com níveis sanguíneos de HCQ persistentemente adequados aos 6 e 12 meses era muito inferior aos encontrados no grupo dose recomendada pela AAO.

Não foi possível identificar fatores claros que explicassem a redução gradual dos níveis sanguíneos de HCQ no grupo dose recomendada ao longo dos 12 meses de estudo. Acreditamos que grande parte desse fenômeno esteja relacionado à má adesão dos pacientes às orientações de tratamento no longo prazo, que tende a piorar com o passar dos meses. Vale ressaltar que a má adesão ao tratamento é um problema comumente enfrentado no tratamento de patologias crônicas como o LES,

sendo identificada em 31 a 79% desses pacientes (Feldman, 2015; Costedoat-Chalumeau, 2018; Osmani, 2021).

Outro resultado importante e inesperado envolve a incidência de *flare*. Nos surpreende que, apesar da queda significativa dos níveis sanguíneos de HCQ no grupo dose baixa, ficando por vezes bem abaixo do *cut-off* de segurança, a incidência de *flare* no período de 12 meses foi similar entre os dois grupos e concordante com os dados da literatura internacional. Acreditamos que tais achados estejam relacionados ao pequeno poder da nossa amostra em relação a esse desfecho, de só 48%.

Além disso, é possível que a similaridade na incidência de *flare* entre os grupos esteja relacionada às características farmacológicas da HCQ, que apresenta um longo tempo de meia-vida e grande acúmulo tecidual, uma vez que a HCQ se liga de forma irreversível aos lisossomos, mantendo sua ação farmacológica por períodos prolongados (Browning, 2014). Por isso, acreditamos que seria necessário um tempo maior de estudo para que houvesse diferença significativa na incidência de *flare* entre os grupos.

Em conclusão, nossos dados sugerem que a prescrição de dose baixa de HCQ (2-3 mg/kg/dia, peso corporal real) não é capaz de sustentar os níveis sanguíneos de HCQ previamente definidos como adequados. Também mostramos que dose de HCQ recomendada pela AAO em 2016 (4-5,5 mg/kg/dia, peso corporal real) é capaz de manter níveis sanguíneos seguros da droga aos 6 e 12 meses.

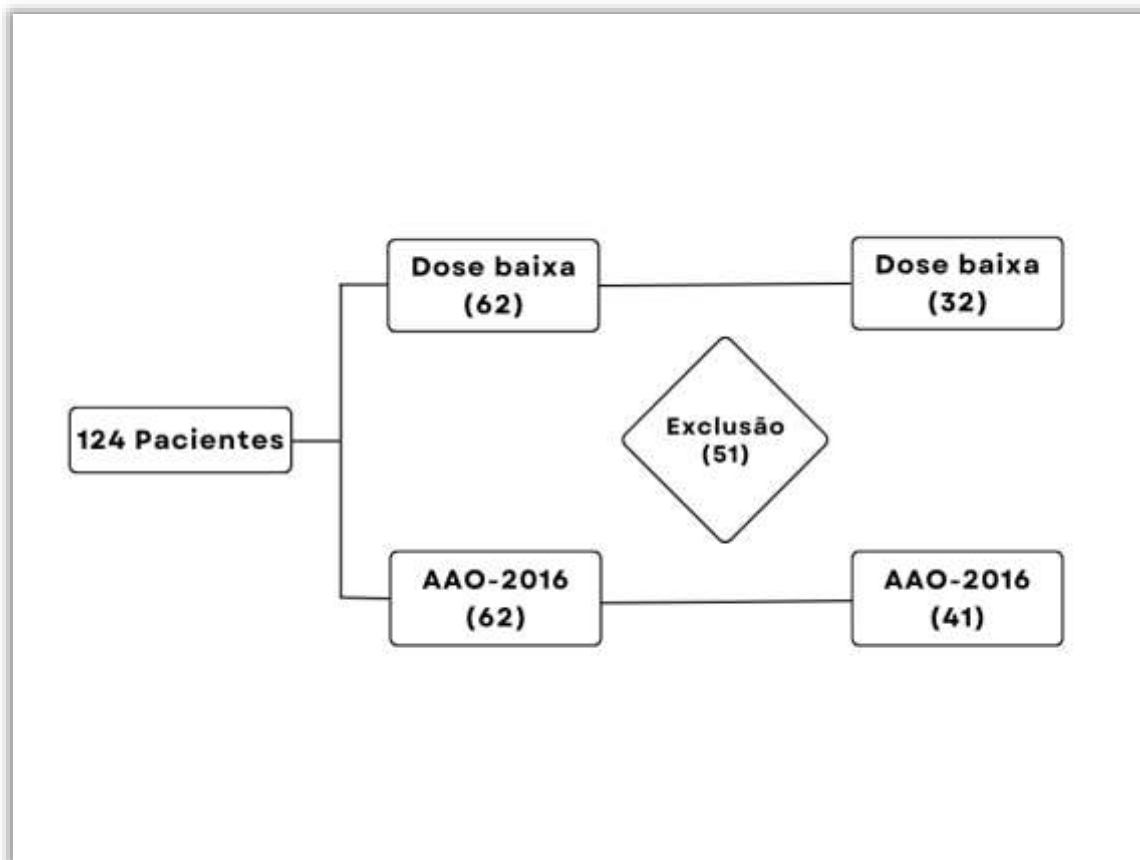
7. ANEXOS

Tabela 1 - Características demográficas, parâmetros de doença e uso de medicação dos pacientes com nefrite lúpica estável nos grupos dose baixa de HCQ e dose recomendada pela AAO de HCQ na admissão do estudo (t0).

	Dose recomendada AAO-2016 (n=41)	Dose baixa de HCQ (n=32)	p
Dados demográficos			
Idade, anos	37 ± 10.5	37 ± 6.9	0.815
Tempo de doença, anos	7 (1–41)	9 (1–27)	0.273
Sexo feminino	39 (95)	29 (91)	0.648
Não caucasianos	28 (68)	26 (81)	0.173
IMC, kg/m ²	27.7 ± 5.8	27.8 ± 5.2	0.905
Parâmetros de doença			
SLEDAI-2K	0 (0–2)	0 (0–2)	0.371
SLICC/ACR-DI Score	0 (0–6)	0 (0–9)	0.815
Hidroxicloroquina			
Dose diária, mg/kg/dia	5 ± 0.47	5 ± 0.41	0.442
Tempo de uso, anos	6.6 (1–21)	7.9 (1.8–27)	0.304
Dose cumulativa, g	973.3 (146–3066)	1153.4 (158.2–3942.8)	0.386
Concentração sanguínea, ng/mL	1343.5 ± 521.5	1404.9 ± 492.0	0.456
Tratamentos concomitantes			
Prednisona	16 (39)	13 (41)	0.890
Dose atual, mg/dia	0 (0–20)	0 (0–15)	0.806
Imunossupressores	25 (61)	23 (72)	0.355

Resultados apresentados em mediana (valores mínimos-máximos) ou média do desvio padrão e n (%). SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC/ACR-DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index.

Figura 1 - Modelo esquemático do desenho do estudo. Inicialmente foram selecionados 124 pacientes consecutivos e randomizados em dois grupos.



Após a randomização, 51 pacientes foram excluídos. Ao final dos 12 meses, foram avaliados 32 pacientes do grupo dose baixa de HCQ e 41 pacientes do grupo dose recomendada pela AAO.

Figura 2 - Dinâmica dos níveis sanguíneos de hidroxicloroquina (HCQ) (ng/mL) em pacientes com nefrite lúpica (LN).

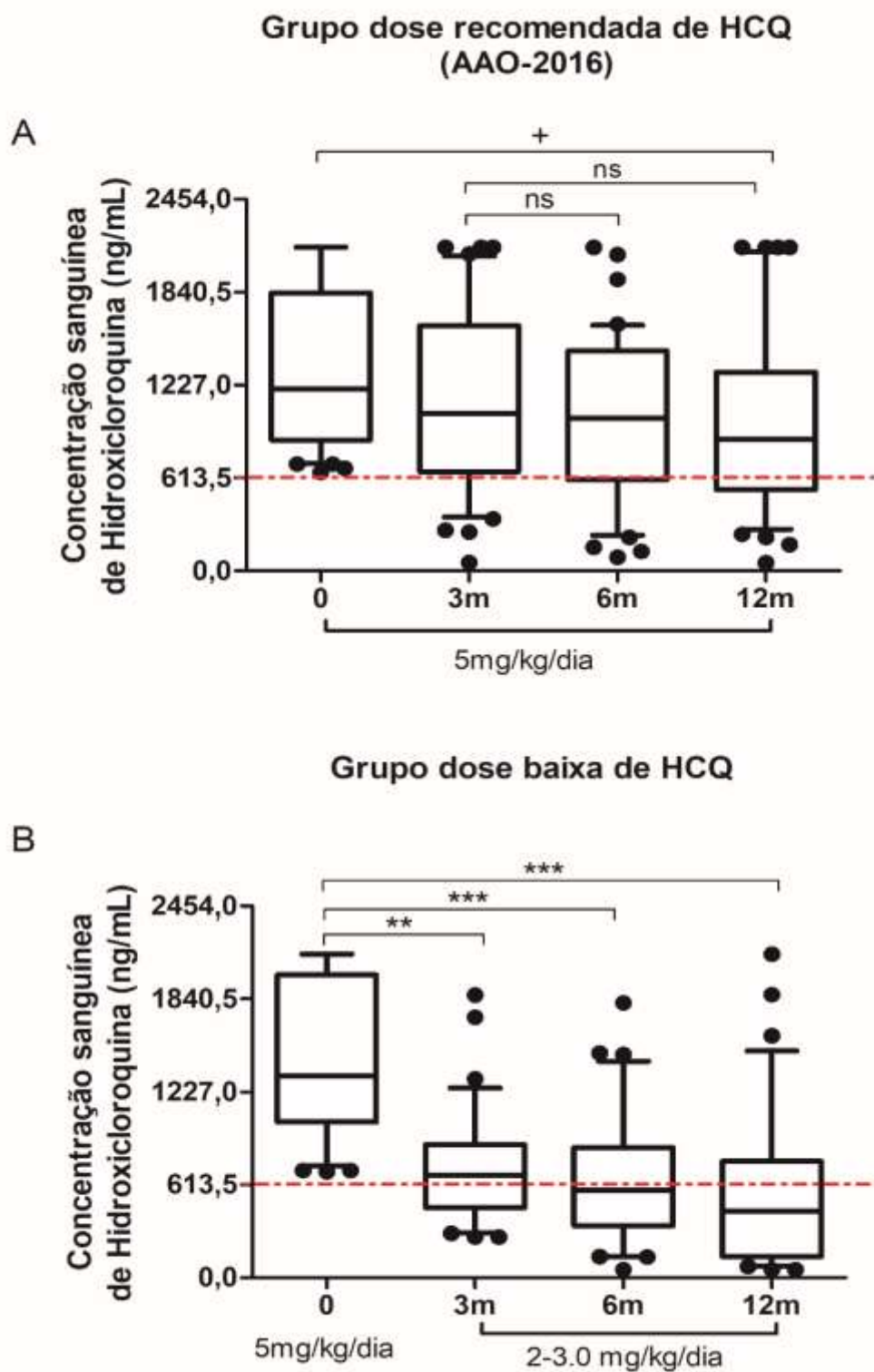
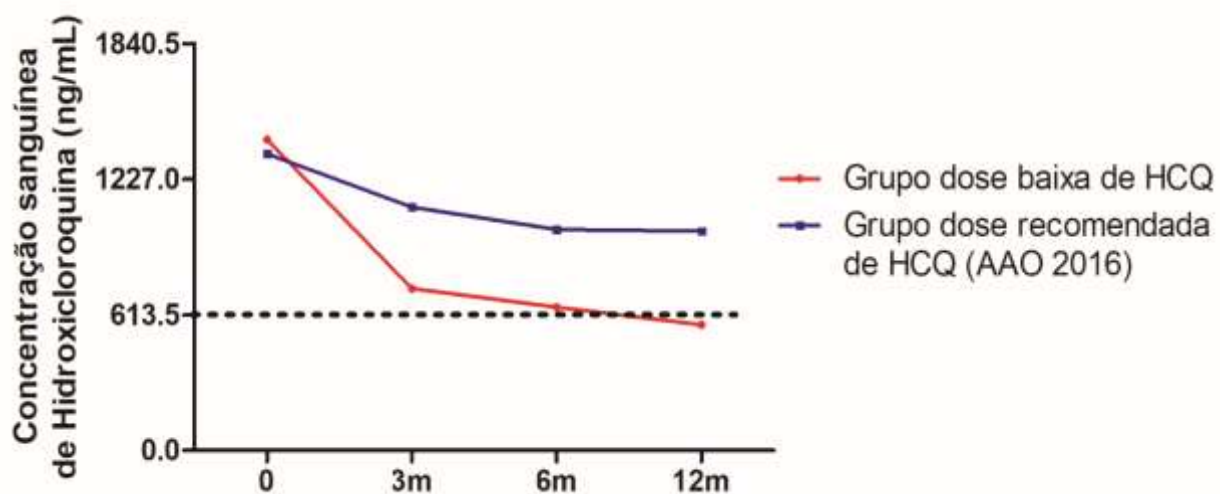


Fig. 2(A) Grupo dose recomendada pela AAO de HCQ, n=41. **Fig. 2(B)** Grupo dose baixa de HCQ, n=32. Todos os resultados são apresentados como diagramas de caixa. Cada caixa indica do 25º ao 75º percentil. As linhas fora das caixas indicam os percentis 10 e 90. A linha tracejada indica o ponto de corte para o risco de *flare*, conforme descrito anteriormente. No início, ambos os grupos estavam sob regime de dose recomendada pela AAO de HCQ [4,7 (4-5,6mg/kg/dia)]. Após a admissão no estudo, indivíduos com NL no Grupo dose baixa de HCQ tiveram suas doses prescritas reduzidas para uma mediana de 2,4 (2-3,1) mg/kg/dia. **(A)** + p<0,05 em comparação com os níveis sanguíneos de HCQ no T0 de indivíduos do Grupo dose recomendada pela AAO de HCQ. **(B)** ** p<0,01 e *** p<0,001 em relação aos níveis sanguíneos de HCQ no T0 de indivíduos do Grupo dose baixa de HCQ. Não houve significância estatística entre 3 e 6 meses, 3 e 12 meses e 6 e 12 meses para ambos os grupos (p>0,05).

Figura 3 - Níveis sanguíneos de HCQ (ng/mL) nos grupos dose recomendada e dose baixa de HCQ durante 12 meses de estudo.



A linha azul representa a média dos níveis sanguíneos de HCQ do grupo dose recomendada. A linha vermelha representa a média dos níveis sanguíneos de HCQ do grupo dose baixa. A linha tracejada indica o ponto de corte para o risco de *flare*, conforme descrito anteriormente. As concentrações sanguíneas de HCQ do grupo dose recomendada, apesar de queda aos 12 meses, permanecem acima do *cut-off* de segurança. Já no grupo dose baixa os níveis sanguíneos de HCQ ficam próximos do *cut-off* aos 3 e 6 meses e abaixo dele aos 12 meses.

Anexo 1 - Critérios diagnósticos do *American College of Rheumatology* de 1997.

1. **Eritema malar:** lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
 2. **Lesão discóide:** lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
 3. **Fotossensibilidade:** exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
 4. **Úlceras orais/nasais:** úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
 5. **Artrite:** não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
 6. **Serosite:** pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
 7. **Comprometimento renal:** proteinúria persistente ($> 0,5$ g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
 8. **Alterações neurológicas:** convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
 9. **Alterações hematológicas:** anemia hemolítica ou leucopenia (menor que $4.000/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que $1.500/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que $100.000/\text{mm}^3$ na ausência de outra causa).
 10. **Alterações imunológicas:** anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em:
 - a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina;
 - b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou
 - c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.
 11. **Anticorpos antinucleares:** título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.
-

Anexo 2 - Protocolo Clínico para pacientes novos

PROJETO (1B): TEMPO 0 – PACIENTES NOVOS

NOME DO PACIENTE: _____

RG- HC: _____ IDADE: _____ anos SEXO: () M () F

GRUPO: REDUÇÃO () MANUTENÇÃO ()

DATA DA INCLUSÃO: ____/____/____

Critérios de Inclusão	
1. Diagnóstico de LES ou LESJ (Critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia, 1997)	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
2. Uso de hidroxicloroquina (5 a 6,5 mg/kg/dia) há ≥6 meses	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
3. LES adulto com antecedente de nefrite;	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
4. Concordância para fazer parte do estudo conforme assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
Critérios de Exclusão	
1. Etilismo	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
2. Desejo do paciente em não participar ou sair do estudo a qualquer momento (sem quaisquer prejuízos ao seu atendimento);	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
3. Diálise renal;	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
4. Processo infeccioso concomitante;	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
5. Doenças hepáticas agudas e crônicas;	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
6. Uso concomitante de alguns fármacos que interagem com a HCLQ (cimetidina, antiácidos, digoxina, aminoglicosídeos, penicilamina, neostigmina, piridostigmina);	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim

DADOS DEMOGRÁFICOS

COR (avaliação médica):

() Branco () Negro () Mulato () Asiático () Latino-americano

ETNIA (ancestrais - pais e avós referidos pelo paciente):

() Branco () Asiático () Negro () Índio () Desconhecido

() Latino puro () Outros: _____.

Profissão: _____

Escolaridade: _____(anos) / Superior completo: () Sim () Não

Telefone: () _____, () _____

_____AVALIAÇÃO CLÍNICA

Data do diagnóstico de LES/LESJ: ____ / ____ / ____ (se não souber dia e mês, colocar 01/01)

Idade ao _____ **diagnóstico de LES/LESJ:** anos

Peso: _____ **Altura:** _____m **IMC:** _____kg/m²

Idade da _____anos **menarca:** _____

Tabagismo prévio	() Sim () Não
Tabagismo atual	() Sim () Não Número de cigarros/dia: _____
Dislipidemia	() Sim () Não
Doença arterial coronariana	() Sim () Não
Diabetes	() Sim () Não
Hipertensão arterial	() Sim () Não
Amenorreia > 3 meses	() Sim () Não

OUTRAS

COMORBIDADES:

Medicações (uso

prévio):

- Hidroxicloroquina: () Sim () Não

- Prednisona: () Sim () Não

- Pulso metilprednisolona: ()Sim ()Não
- Metotrexato: ()Sim ()Não
- Azatioprina: ()Sim ()Não
- micofenolato mofetil: ()Sim ()Não
- Ciclosporina: ()Sim ()Não
- Ciclofosfamida: ()Sim ()Não
- Talidomida: ()Sim ()Não
- Dapsona: ()Sim ()Não
- Rituximabe: ()Sim ()Não

Outros:

Medicações em uso atual:

Hidroxicloroquina: () Sim () Não

Dose _____mg/dia, _____mg_____x/semana

Tempo de uso total:_____anos

Dose cumulativa: _____g

Horário de tomada: _____h

Prednisona: ()Sim ()Não _____mg/dia

Tempo de uso total:_____anos

Dose cumulativa: _____

Horário de tomada: _____

Pulso metilprednisolona: ()Sim ()Não

_____g em 3 dias

Metotrexato: ()Sim ()Não

_____mg/semana

Azatioprina: ()Sim ()Não

_____mg/dia

micofenolato mofetil: () Sim () Não

_____mg/dia

Ciclosporina: () Sim () Não

_____mg/dia

Ciclofosfamida: () Sim () Não () NIH () Eurolypus

Talidomida: () Sim () Não

_____mg/dia

Dapsona: () Sim () Não

_____mg/dia

Rituximabe: () Sim () Não

_____ mg/total.

Outros:

	Prévio	Atual
Cutâneo:	() Sim () Não	() Sim () Não
Artrite:	() Sim () Não	() Sim () Não
Anemia hemolítica:	() Sim () Não	() Sim () Não
Linfopenia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Leucopenia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Plaquetopenia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Pleurite:	() Sim () Não	() Sim () Não
Pericardite:	() Sim () Não	() Sim () Não
Renal:	() Sim () Não	() Sim () Não
Psicose:	() Sim () Não	() Sim () Não
Convulsões:	() Sim () Não	() Sim () Não

Outros Acometimentos:

Acometimentos sistêmicos prévios e/ou atuais (definição pelo SLEDAI):

	Prévio	Atual
Febre:	() Sim () Não	() Sim () Não
Perda de peso:	() Sim () Não	() Sim () Não
Adenomegalia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Hepatomegalia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Esplenomegalia:	() Sim () Não	() Sim () Não
Miosite:	() Sim () Não	() Sim () Não
SAF:	() Sim () Não	() Sim () Não
SAM:	() Sim () Não	() Sim () Não
Pancreatite:	() Sim () Não	() Sim () Não
Outros:		

Perfil de autoanticorpos:

Anti-DNA:	() Sim () Não
Anti-RNP:	() Sim () Não
Anti-Sm:	() Sim () Não
Anti-Ro:	() Sim () Não
Anti-La:	() Sim () Não
Anti-P:	() Sim () Não
Anticardiolipina IgG:	() Sim () Não
Anticardiolipina IgM:	() Sim () Não
LAC:	() Sim () Não
Anti-beta2 IgG:	() Sim () Não
Anti-beta2 IgM:	() Sim () Não

Exames laboratoriais atuais:

Hb:g/dL _____
 _____ Leucócitos:/mm³
 _____ Neutrófilos:/mm³
 _____ Linfócitos:/mm³
 _____ Plaquetas:/mm³
 _____ Ureia:mg/dL
 _____ Creatinina:mg/dL

TGO: _____UI/L TGP:_____UI/DI

Anti-DNA: _____ ELISA: _____ U, IF:

C3:_____mg/dL / C4:_____ mg/dL

Relação Prot/Crea na urina (pref. Isolada): _____

Colesterol total: _____ mg/dL, HDL: _____ mg/dL, LDL: _____mg/DI

Triglicérides: _____mg/dL, glicemia: _____ mg/DI

SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)

SLEDAI SCORE	DESCRIÇÃO	DEFINIÇÃO
() 8	CONVULSÃO	Instalação recente. Excluir causa metabólica, infecciosa ou por drogas.
() 8	PSICOSE	Alterações da percepção da realidade. Excluir outras causas.
() 8	Sd CEREBRAL ORGÂNICA	Função mental alterada (orientação, atenção, memória, sono). Instalação rápida. Excluir causa metabólica, infecciosa ou por drogas.

() 8	DISTÚRBIOS VISUAIS	Alterações da retina (corpos coróides, hemorragias, exsudatos, neurite óptica). Excluir: HAS, causa infecciosa ou por drogas.
() 8	DISTÚRBIOS DOS PARES CRANIANOS	Instalação recente.
() 8	CEFALEIA LÚPICA	Cefaleia severa, persistente, refratária, pode ser do tipo migranoso.
() 8	AVC	Instalação recente. Excluir arteriosclerose.
() 8	VASCULITE	Úlcera, gangrena, nódulos digitais dolorosos, infarto periungueal, ou biópsia ou angiograma compatíveis com vasculite.
() 4	ARTRITE	Mais de duas articulações.
() 4	MIOSITE	Dor ou fraqueza muscular, com aumento da CK e/ou aldolase ou eletromiografia ou biópsia compatível com miosite.
() 4	CILINDROS URINÁRIOS	Cilindros de eritrócitos ou granuloso.
() 4	HEMATÚRIA	> 5 células/ campo. Excluir litíase, infecção ou outra causa.
() 4	PROTEINÚRIA	> 0,5 g/ 24 h. Instalação recente ou aumento > 0,5 g/ 24 h.
() 4	PIÚRIA	> 5 leucócitos/ campo. Excluir infecção.
() 2	RASH	Instalação recente ou recorrência de rash tipo inflamatório.
() 2	ALOPÉCIA	Instalação recente ou recorrência de perda anormal difusa ou localizada de cabelo.
() 2	ÚLCERAS NASAIS	Instalação recente ou recorrência de úlceras nasais.

() 2	PLEURITE	Dor torácica pleurítica com atrito pleural, derrame ou espessamento pleural.
() 2	PERICARDITE	Dor pericárdica mais pelo menos um dos seguintes: atrito, derrame, ou confirmação eletrocardiográfica ou por ecocardiograma.
() 2	HIPOCOMPLEMENTEMIA	C3, C4 ou CH50 abaixo dos valores de referência.
() 2	ANTICORPO ANTI-DNA	Acima dos valores de referência.
() 1	TROMBOCITOPENIA	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
() 1	LEUCOPENIA	< 3.000 leucócitos/mm ³ . Excluir causas farmacológicas.
() 1	FEBRE	> 38°C. Excluir causa infecciosa.
TOTAL		

DO - Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC/ACR Damage Index Score

OCULAR (qualquer olho, por avaliação clínica)

Catarata	0	1	
Alteração retiniana ou atrofia óptica	0	1	

NEUROPSIQUIÁTRICO

Déficit cognitivo (Ex: perda de memória, dificuldade em cálculos matemáticos, má concentração, dificuldade na linguagem escrita ou falada, diminuição do nível de performance) ou Psicose Major	0	1	
---	---	---	--

Convulsões requerendo terapêutica por 6 meses	0	1	
Acidente vascular cerebral (alguma vez) (marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
Neuropatia periférica ou craniana (excluindo nervo óptico)	0	1	
Mielite transversa	0	1	

RENAL

Taxa de filtrado glomerular (TFG/GFR) medida ou estimada < 50%	0	1	
Proteinúria das 24h > ou = a 3.5 g/24 h	0	1	
Insuficiência renal terminal			3

PULMONAR

Hipertensão pulmonar (hipertrofia ventricular direita ou acentuação de P2)	0	1	
Fibrose pulmonar (radiografia e exame físico)	0	1	
<i>Shrinking lung</i> (radiografia)	0	1	
Fibrose pleural (radiografia)	0	1	
Infarto pulmonar (radiografia)	0	1	

CARDIOVASCULAR

Angina ou <i>bypass</i> arterial coronário	0	1	
Infarto do miocárdio(marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
Miocardiopatia (disfunção ventricular)	0	1	
Doença valvular/ sopro diastólico, ou sopro sistólico > III/VI)	0	1	
Pericardite com duração superior a 6 meses ou pericardiectomia	0	1	

VASCULAR PERIFÉRICO

Claudicação com duração superior a 6 meses	0	1	
--	---	---	--

Perda menor de tecido (alguma vez) (Ex: polpa dos dedos)	0	1	
Perda significativa de tecido (alguma vez) (Ex: dedo ou membro) (marcar 2 se mais de um sítio)	0	1	2
Trombose venosa com edema e ulceração ou estase venosa	0	1	

GASTROINTESTINAL

Infarto ou ressecção de intestino abaixo do duodeno, baço, fígado, vesícula biliar (alguma vez) por qualquer causa (marcar 2 se número de locais superior a 1)	0	1	2
Insuficiência mesentérica	0	1	
Peritonite crônica	0	1	
Estenose esofágica ou cirúrgica do trato gastrointestinal superior (alguma vez)	0	1	
Insuficiência pancreática com indicação de reposição enzimática ou com pseudocisto	0	1	

MUSCULOESQUELÉTICO

Atrofia ou fraqueza muscular	0	1	
Artrite erosiva ou deformante (incluindo deformidades redutíveis, excluindo necrose avascular)	0	1	
Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo necrose avascular)	0	1	
Necrose avascular (marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
Osteomielite	0	1	
Ruptura de tendão	0	1	

PELE

Alopécia crônica cicatricial	0	1	
------------------------------	---	---	--

Alopécia cicatricial extensa ou panículo para além do couro cabeludo e polpa digital	0	1	
Ulceração cutânea (não devida a trombose) por mais de 6 meses	0	1	
Falência gonadal prematura	0	1	
Diabetes (independente do tratamento)	0	1	
Malignidade (excluindo displasia) - marcar 2 se número de episódios superior a 1	0	1	2
TOTAL DO SCORE SLICC (0-49) – 6 meses			

Questionário Socioeconômico - CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL

	Não possui	1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e considerando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando					

computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadoras de louças					
Quantidade de forno micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada em seu domicílio é proveniente de?

- 1 – Rede geral de distribuição
- 2 – Poço ou nascente
- 3 – Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:

- 1 – Asfaltada/pavimentada
- 2 – Terra/ Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / II Fundamental incompleto	Primário completo/Ginásio incompleto
Fundamental completo / Médio incompleto	Ginásio completo/Colegial incompleto
Médio completo / Superior incompleto	Colegial completo/Superior incompleto
Superior completo	Superior completo

Cortes do Critério Brasil: **A1** - 45 a 100 pontos; **B1** - 38 a 44 pontos; **B2** - 29 a 37 pontos; **C1** - 23 a 28 pontos; **C2** - 17 a 22 pontos; e, **D-E** - 0 a 16 pontos)

Classe socioeconômica: _____

Anexo 3 - Protocolo Clínico de acompanhamento

PROJETO 1B – HCQ – LONGITUDINAL

NOME DO PACIENTE: _____ RG: _____

Data da redução: ____/____/____.

Próximos agendamentos:

/ /	/ /	/ /	/ /
/ /	/ /	/ /	/ /

	CONSULTAS ANTERIORES			
	3 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES
DATA	/ /	/ /	/ /	/ /
PESO				
ALTURA				
IMC				
MEDICAÇÃO				
HCQ				
mg/dia				
X/semana				
tempo (anos)				
horário da tomada				
PREDNISONA	() Sim	() Sim	() Sim	() Sim

mg/dia	() Não	() Não	() Não	() Não
MTX mg/sem	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
AZA mg/sem	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
MMF mg/dia	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
CICLOSPORINA mg/dia	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
TALIDOMIDA mg/dia	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não

	3 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES
DAPSONA mg/dia	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
RTX mg/dia	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
OUTROS				
ATIVIDADE				
Teve aumento no SLEDAI?	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não

Permaneceu estável?	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
SLEDAI				
Convulsão 8				
Psicose 8				
Sd cerebral orgânica 8				
Distúrbios visuais 8				
Distúrbios pares cranianos 8				
Cefaleia lúpica 8				
AVC 8				
Vaculite 8				
Artrite 4				
Miosite 4				
Cilindros urinários 4				
Hematúria 4				
Proteinúria 4				
Piúria 4				
Rash 2				
Alopecia 2				
Úlceras nasais 2				
Pleurite 2				
Pericardite 2				
Hipocomplementemia 2				
Anti-DNA 2				
Trombocitopenia 1				
Leucopenia 1				

Febre 1				
SLEDAI TOTAL				

OUTRAS ATIVIDADES	3 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES
Febre (sem infecção)	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Perda de peso	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Adenomegalia	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Hepatomegalia	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Esplenomegalia	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Miosite	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Anemia hemolítica	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
SAF	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
SAM	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Pancreatite	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
LABORATÓRIO				

HB				
Leuco				
Neutro				
Linfo				
Plaquetas				
Ureia				
Creatinina				
TGO				
TGP				
ANTI-dsDNA				
ELISA				
IF				
C3				
C4				
Rel prot/creat				
Colesterol				
HDL				
LDL				
TG				
Glicemia				

Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

.....
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº:

APTO:

BAIRRO: CIDADE:

.....

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

.....

2. RESPONSÁVEL

LEGAL:

.....NATURE

ZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº:

APTO:

BAIRRO: CIDADE:

.....

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

PROJETO TEMÁTICO: AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE DROGAS UTILIZADAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES REUMATOLÓGICAS NO ACOMPANHAMENTO DA SEGURANÇA/EFICÁCIA DA TERAPIA, ATIVIDADE DE DOENÇA E ADERÊNCIA À TERAPÊUTICA.

SUBPROJETO: AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE HIDROXICLOROQUINA E SEUS METABÓLITOS EM PACIENTE COM NEFRITE LÚPICA ESTÁVEL EM USO DE DOSE BAIXA DE HIDROXICLOROQUINA.

2. PESQUISADOR PRINCIPAL: ELOISA BONFA

Cargo/ Função: Profa. Titular da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina do HC-FMUSP. Inscrição no Conselho Regional Nº: 42.708 Unidade do HC-FMUSP: Disciplina de Reumatologia do HCFMUSP.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO RISCO

BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 18 meses

INTRODUÇÃO: Você está sendo convidado a participar dessa pesquisa por ter uma doença reumatológica (lúpus eritematoso sistêmico) e estar usando hidroxiquina como tratamento da sua doença. As informações sobre o estudo estão detalhadas nesse documento e lhe serão explicadas pelos pesquisadores, que responderão qualquer dúvida. Pedimos a você que leia este termo com atenção e se sinta livre para fazer qualquer pergunta que lhe surgir a respeito do mesmo.

PROPÓSITO DO ESTUDO: A hidroxiquina é usada no tratamento de várias doenças reumatológicas autoimunes incluindo o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Apesar do uso regular diário de 1 comprimido (400 mg) para o controle da atividade inflamatória da doença, cada paciente apresenta um diferente nível no sangue. Importante saber que a eficácia deste remédio depende deste valor no sangue. O objetivo dessa pesquisa é dosar o nível da hidroxiquina no seu sangue e na saliva quando você for retirar esta medicação. O que nós desejamos saber é se este exame que dosa o nível sanguíneo pode identificar os pacientes que apresentam ou não boa resposta ao remédio.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Poderão participar desse estudo pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) que irão retirar a hidroxiquina. A sua participação é voluntária e se o Sr.(a) não desejar participar, ou quiser sair do estudo, isso não mudará em nada o seu seguimento no Hospital. Serão aceitos no estudo apenas os pacientes que concordarem em assinar esse documento.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Não poderão participar do estudo os pacientes que apresentem infecção, doença do fígado, etilismo, estejam fazendo diálise, ou usando alguns remédios que interagem com a hidroxiquina (cimetidina, antiácidos, digoxina, aminoglicosídeos, penicilamina, neostigmina, piridostigmina).

PROCEDIMENTOS: Ao entrar no estudo, você irá fazer uma consulta médica e juntamente com os exames de sangue que normalmente são feitos, será colhido uma amostra a mais de sangue para a dosagem da hidroxiquina. Você será selecionado a utilizar a dose normal desta medicação (1 comprimido) ou uma dose menor (metade) por 1 ano. Durante o estudo, todos os pacientes participantes serão avaliados na entrada e

após 3, 6 e 12 meses para determinar os efeitos da medicação. Em cada uma dessas avaliações, o paciente vai passar por consulta médica e coleta de exames de sangue.

Também será solicitado que o Sr.(a) cuspa um pouco em um tubo, para a coleta da saliva.

RISCOS E DESCONFORTOS: O exame de sangue será colhido juntamente com os demais exames e poderá ocorrer um pouco de dor ou inchaço no local da coleta de sangue.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/ SAÍDA DO ESTUDO: A sua participação é completamente voluntária, ou seja, o Sr.(a) pode decidir participar ou não deste estudo e também é livre para deixar o estudo a qualquer momento, sem que exista qualquer prejuízo ou perda de seus direitos de seguimento e tratamento no Hospital. Se o Sr.(a) decidir participar, deve assinar esse consentimento informado (última folha) e rubricar (fazer uma pequena assinatura) em todas as outras folhas. Uma via será fornecida ao Sr.(a) e a outra será guardada pelo pesquisador. Se decidir não participar do estudo, ou sair dele, essa decisão não terá nenhuma influência sobre seus futuros cuidados médicos.

BENEFÍCIOS: O principal benefício é saber se o remédio está fazendo um bom controle da inflamação da sua doença. Não existem benefícios financeiros nem para o Sr.(a), nem para os pesquisadores. O Sr.(a) será informado de todos resultados de exames.

CONFIDENCIALIDADE: Essa pesquisa é confidencial e seus dados pessoais não serão revelados, em qualquer hipótese a outras pessoas. O sigilo do estudo só será quebrado nos casos em que houver autorização legal para fazê-lo. Os resultados desse estudo poderão ser apresentados em congressos ou em publicações científicas, mas a sua identidade será sempre preservada. Os dados coletados nesse estudo serão utilizados apenas para essa pesquisa.

INTERESSES COMERCIAIS: O estudo será gratuito. Como não existem interesses econômicos ou financeiros por parte das instituições participantes, não se espera que você, sua família ou qualquer um dos pesquisadores recebam pagamento algum por participar do mesmo.

MAIS INFORMAÇÕES: Esse consentimento foi aprovado pelo Comitê de Ética, Ensino e Pesquisa dessa instituição. Se você tiver perguntas adicionais referentes à pesquisa ou quaisquer outras dúvidas ou sintomas, por favor, entre em contato com:

Profa. Dra. Eloisa Bonfa ou Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, nos endereços e telefones abaixo:

- Endereço: Faculdade de Medicina da USP
Av. Dr. Arnaldo, N° 455 – 3º andar, sala 3150. Cerqueira César, São Paulo/SP. CEP: 01246-903

- Telefones: (11) 3061-7492 / (11) 3061-7490 (Secretaria da Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina da USP)

(11) 2661-6105 (Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP)

- Email: reumato@usp.br

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética dessa pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em

Pesquisa (C.E.P.) no seguinte endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar. Tel: (11) 2661-7585, 2661-1548, 2661-1549. E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Estudo prospectivo, randomizado e controlado comparando a frequência de atividade de LES e LESj de pacientes com dose estável de HCQ e pacientes com redução da dose desse fármaco e sua correlação com os níveis sanguíneos dos seus metabólitos”**.

Eu discuti com a **Profa. Dra. Eloisa Bonfa** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse Serviço.

Assinatura do paciente/ representante legal

Data: ___ / ___ /

Assinatura da testemunha

Data: ___ / ___ /

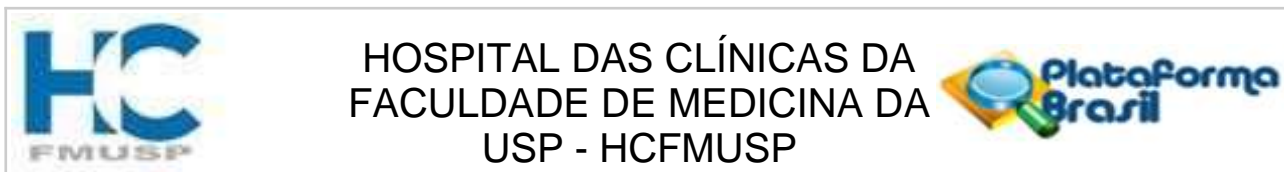
para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desse paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ___ / ___ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE DROGAS UTILIZADAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES REUMATOLÓGICAS NO ACOMPANHAMENTO DA SEGURANÇA/EFICÁCIA DA TERAPIA, ATIVIDADE DE DOENÇA E ADERÊNCIA À TERAPÊUTICA **Pesquisador:** ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39705014.6.0000.0068

Instituição Proponente:

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal:

FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer:

940.610 **Data da**

Relatoria: 27/01/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto que será desenvolvido em nosso centro, onde a proposta dos pesquisadores será avaliar a importância dos níveis sanguíneos de drogas usadas em doenças reumáticas autoimunes. É composto por subprojetos de acordo com a medicação que será avaliada. O projeto apresenta relevância na área da saúde e seus resultados serão importantes para a prática clínica e também na implantação de novas técnicas para apoio diagnóstico.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores apresentam como proposta a avaliação da relevância dos níveis sanguíneos de drogas utilizadas em doenças reumáticas autoimunes no que se refere ao acompanhamento da segurança/eficácia do tratamento, atividade de doença e aderência à terapêutica. Serão realizadas avaliações em duas técnicas – cromatografia de alta eficiência (HPLC) e eletroforese capilar. Ainda o estudo será dividido em sete seções com seus respectivos subprojetos, de acordo com a medicação avaliada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O protocolo clínico não apresenta riscos para o sujeito da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto com alto custo, mas está sendo financiado por agência de fomento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de apresentação obrigatória está adequado.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 29 de Janeiro de 2015

**Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)**

Anexo 6 - Links para acesso aos trabalhos publicados

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10067-021-05600-2>

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203320912832>

8. REFERÊNCIAS

AbuRahma, A.F., Alhalbouni, S., Abu-Halimah, S., Dean, L.S., Stone, P.A., 2014. Impact of Chronic Renal Insufficiency on the Early and Late Clinical Outcomes of Carotid Artery Stenting Using Serum Creatinine vs Glomerular Filtration Rate. *J. Am. Coll. Surg.* 218, 797–805.

Babary, H., Liu, X., Ayatollahi, Y., Chen, X.P., Doo, L., Uppaluru, L.K., Kwak, M.K., Kulaga, C., Modjinou, D., Olech, E., Yoo, J.W., 2018. Favorable effects of hydroxychloroquine on serum low density lipid in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Rheum. Dis.* 21, 84–92.

Browning, D.J., 2014. Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine, In: *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*. Springer, New York, NY.

Chaigne, B., Chizzolini, C., Perneger, T., Trendelenburg, M., Huynh-Do, U., Dayer, E., Stoll, T., von Kempis, J., Ribi, C., 2017. Impact of disease activity on health-related quality of life in systemic lupus erythematosus—a cross-sectional analysis of the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study (SSCS). *BMC Immunol.* 18, 17.

Costedoat-Chalumeau, N., Amoura, Z., Hulot, J.-S., Hammoud, H.A., Aymard, G., Cacoub, P., Francès, C., Wechsler, B., Huong, D.L.T., Ghillani, P., Musset, L., Lechat, P., Piette, J.-C., 2006. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 54, 3284–3290.

Costedoat-Chalumeau, N., Galicier, L., Aumaître, O., Francès, C., Le Guern, V., Lioté, F., Smail, A., Limal, N., Perard, L., Desmurs-Clavel, H., Boutin du, LT., Asli, B., Kahn, JE., Pourrat, J., Sailer, L., Ackermann, F., Papo, T., Sacré, K., Fain, O., Stirnemann, J., Cacoub, P., Jallouli, M., Leroux, G., Cohen-Bittan, J., Tanguy, ML., Hulot, JS., Lechat, P., Musset, L., Amoura, Z., Piette, JC; Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1786–1792.

Costedoat-Chalumeau, N., Dunogué, B., Morel, N., Le Guern, V., Guettrot-Imbert, G. Hydroxychloroquine: A multifaceted treatment in lupus. *La Presse Médicale* 2014; 43: e167-e180.

Cunha, C., Alexander, S., Ashby, D., Lee, J., Chusney, G., Cairns, T.D., Lightstone, L., 2017. Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? *Nephrol. Dial. Transplant.* 33, 1604–1610.

Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J.N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M., Houssiau, F., Jayne, D., Kouloumas, M., Kuhn, A., Larsen, J.L., Lerstrøm, K., Moroni, G., Mosca, M., Schneider, M., Smolen, J.S., Svenungsson, E., Tesar, V., Tincani, A., Troidborg, A., van Vollenhoven, R., Wenzel, J., Bertsias, G., Boumpas, D.T., 2019. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* [annrheumdis-2019-215089](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089).

Fava A; Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity* 2019; 96: 1–132.

Feldman, C.H., Yazdany, J., Guan, H., Solomon, D.H., Costenbader, H.K. Medication Nonadherence is Associated with Increased Subsequent Acute Care Utilization among Medicaid Beneficiaries with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*, 2015; 67(12): 1712–1721.

Gladman, D.D., Ibañez, D., Urowitz, M.B., 2002. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J. Rheumatol.* 29, 288–91.

Hochberg, M.C., 1997. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 40, 1725–1725.

Jallouli, M., Galicier, L., Zahr, N., Aumaître, O., Francès, C., Le Guern, V., Lioté, F., Smail, A., Limal, N., Perard, L., Desmurs-Clavel, H., Le Thi Huong, D., Asli, B., Kahn, J.E., Pourrat, J., Sailler, L., Ackermann, F., Papo, T., Sacré, K., Fain, O., Stirnemann, J., Cacoub, P., Leroux, G., Cohen-Bittan, J., Sellam, J., Mariette, X., Blanchet, B., Hulot, J.S., Amoura, Z., Piette, J.C., Costedoat-Chalumeau, N., 2015. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 67, 2176–2184.

Jorge, A., Ung, C., Young, L.H., Melles, R.B., Choi, H.K., 2018. Hydroxychloroquine retinopathy — implications of research advances for rheumatology care. *Nat. Rev. Rheumatol.* 14, 693–703.

Kasitanon, N., Fine, D.M., Haas, M., Magder, L.S., Petri, M., 2006. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 15, 366–370.

Kim, J-W., Kim, Y.Y., Lee, H., Sung-Hoon, P., Seong-Kyu, K., Jung-Yoon, C. Risk of retinal toxicity in longterm users of hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 2017; 44:1674–9.

Kuhn, A., Ruland, V., Bonsmann, G., 2011. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options. *J. Am. Acad. Dermatol.* 65, e195–e213.

Marmor, M.F., Kellner, U., Lai, T.Y.Y.Y., Melles, R.B., Mieler, W.F., Lum, F., 2016. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 123, 1386–1394.

Mcelnay, J., Sidahmed, A., Darcy, P., McQuade, R., 1985. Chloroquine-digoxin interaction. *Int. J. Pharm.* 26, 267–274.

Melles, R.B., Marmor, M.F., 2014. The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy. *JAMA Ophthalmol.* 132, 1453.

Munster T, Gibbs JP, Shen D, Baethge BA, Botstein GR, Caldwell J, et al. Hydroxychloroquine concentration–response relationships in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1460-1469.

Osmani Z, Schrama TJ, Zacouris-Verweij W, et al. Hydroxychloroquine treatment in European patients with lupus erythematosus: dosing, retinopathy screening and adherence. *Lupus Science & Medicine* 2021;8: e000478.

Pakchotanon R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. More consistent antimalarial intake in first 5 years of disease is associated with better prognosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2018; 45:90–94.

Pedrosa TN, Pasoto SG, Aikawa NE, Yuki EFN, Borba EF, Filho JCRF, Carricondo PC, Zanetti CB, Conde PG, Duarte NJC, Fontoura N, Romano P, Carvalho VM, Silva CA, Bonfa E (2020) Understanding the dynamics of hydroxychloroquine blood levels in lupus nephritis. *Lupus* 29:560–568.

Petri, M., Orbai, A., Alarcón, G.S., Gordon, C., Merrill, J.T., Fortin, P.R., Bruce, I.N., Isenberg, D., Wallace, D.J., Nived, O., Sturfelt, G., Ramsey-Goldman, R., Bae, S.-C., Hanly, J.G., Sánchez-Guerrero, J., Clarke, A., Aranow, C., Manzi, S., Urowitz, M., Gladman, D., Kalunian, K., Costner, M., Werth, V.P., Zoma, A., Bernatsky, S., Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, M.A., Jacobsen, S., Buyon, J.P., Maddison, P., Dooley, M.A., van Vollenhoven, R.F., Ginzler, E., Stoll, T., Peschken, C., Jorizzo, J.L., Callen, J.P., Lim,

S.S., Fessler, B.J., Inanc, M., Kamen, D.L., Rahman, A., Steinsson, K., Franks, A.G., Sigler, L., Hameed, S., Fang, H., Pham, N., Brey, R., Weisman, M.H., McGwin, G., Magder, L.S., 2012. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 64, 2677–2686.

Pons-Estel, B.A., Bonfa, E., Soriano, E.R., Cardiel, M.H., Izcovich, A., Popoff, F., Criniti, J.M., Vásquez, G., Massardo, L., Duarte, M., Barile-Fabris, L.A., García, M.A., Amigo, M.-C., Espada, G., Catoggio, L.J., Sato, E.I., Levy, R.A., Acevedo Vásquez, E.M., Chacón-Díaz, R., Galarza-Maldonado, C.M., Iglesias Gamarra, A.J., Molina, J.F., Neira, O., Silva, C.A., Vargas Peña, A., Gómez-Puerta, J.A., Scolnik, M., Pons-Estel, G.J., Ugolini-Lopes, M.R., Savio, V., Drenkard, C., Alvarellós, A.J., Ugarte-Gil, M.F., Babini, A., Cavalcanti, A., Cardoso Linhares, F.A., Haye Salinas, M.J., Fuentes-Silva, Y.J., Montandon de Oliveira e Silva, A.C., Eraso Garnica, R.M., Herrera Uribe, S., Gómez-Martín, D., Robaina Sevrini, R., Quintana, R.M., Gordon, S., Fragoso-Loyo, H., Rosario, V., Saurit, V., Appenzeller, S., dos Reis Neto, E.T., Cieza, J., González Naranjo, L.A., González Bello, Y.C., Collado, M.V., Sarano, J., Retamozo, S., Sattler, M.E., Gamboa-Cárdenas, R. V, Cairolí, E., Conti, S.M., Amezcua-Guerra, L.M., Silveira, L.H., Borba, E.F., Pera, M.A., Alba Moreyra, P.B., Arturi, V., Berbotto, G.A., Gerling, C., Gobbi, C.A., Gervasoni, V.L., Scherbarth, H.R., Brenol, J.C.T., Cavalcanti, F., Costallat, L.T.L., Da Silva, N.A., Monticelo, O.A., Seguro, L.P.C., Xavier, R.M., Llanos, C., Montúfar Guardado, R.A., Garcia de la Torre, I., Pineda, C., Portela Hernández, M., Danza, A., Guibert-Toledano, M., Reyes, G.L., Acosta Colman, M.I., Aquino, A.M., Mora-Trujillo, C.S., Muñoz-Louis, R., García Valladares, I., Orozco, M.C., Burgos, P.I., Betancur, G. V, Alarcón, G.S., 2018. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)–Pan-American League of Associations of Rheumatology (*PA. Ann. Rheum. Dis.* 77, 1549–1557).

Shippey, E.A., Wagler, V.D., Collamer, A.N., 2018. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve. Clin. J. Med.* 85, 459–467.

The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. Hydroxychloroquine in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 1991; 325:1046.

Tett S, Cutler D, Day R, Brown K. A dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxy-chloroquine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 303–313.

Tett SE. Clinical pharmacokinetics of slow-acting antirheumatic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 392–407.

WHO | Obesity. WHO [https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/body-mass-index-\(bmi\)](https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/body-mass-index-(bmi)). Accessed on September 20, 2020.