

DILSON MARREIROS NUNES FILHO

**Evolução do perfil lipídico após redução da dose de
hidroxicloroquina em pacientes com nefrite lúpica: estudo
longitudinal de 12 meses**

São Paulo

2025

DILSON MARREIROS NUNES FILHO

**Evolução do perfil lipídico após redução da dose de
hidroxicloroquina em pacientes com nefrite lúpica: estudo
longitudinal de 12 meses**

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

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba
Neto

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nunes Filho, Dilson Marreiros

Evolução do perfil lipídico após redução da dose de
hidroxicloroquina em pacientes com nefrite lúpica : estudo
longitudinal de 12 meses / Dilson Marreiros Nunes Filho;
Eduardo Ferreira Borba Neto, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, 2025.

1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Hidroxicloroquina
3.Lipoproteínas 4.Nível sanguíneo 5.Lípides I.Borba Neto,
Eduardo Ferreira, orient. II.Título

USP/FM/DBD-116/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Nome: Nunes Filho, D. M.

Título: Evolução do perfil lipídico após redução da dose de hidroxiclороquina em pacientes com nefrite lúpica: estudo longitudinal de 12 meses.

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.(a) Dr.(a)	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____
Prof.(a) Dr.(a)	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____
Prof.(a) Dr.(a)	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____

“O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia após dia”

Robert Collie

Aos meus pais, pois foram os responsáveis por possibilitar todas as conquistas da minha vida.

Às minhas irmãs, que sempre me deram amor e carinho, além de apoio incondicional sempre.

Aos meus amigos e colegas, que são fonte de inspiração e tornam meus dias mais leves.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a Deus, por ser motivo da minha fé em tudo e em todos, além de me conceder força e sabedoria para trilhar meu caminho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba, por todos os ensinamentos, paciência e confiança.

Às queridas Prof.^a Dra. Eloísa Bonfá e Rosa Maria Rodrigues Pereira (in memoriam), que na qualidade de titulares da Disciplina de Reumatologia sempre apoiaram e incentivaram ao máximo o ensino e pesquisa, além de serem inspirações que levarei para toda a vida. Que privilégio foi o nosso contato.

À Dra. Nádia Aikawa, pois sua grande ajuda foi essencial para que o trabalho fosse possível. Sua generosidade e gentileza contribuíram muito para a minha confiança.

Prof. Dr. Clóvis Silva e Profa. Dra. Sandra Pasoto, expresse meu sincero agradecimento por suas contribuições valiosas.

Aos assistentes do Ambulatório de Lúpus do serviço de Reumatologia do HCFMUSP, agradeço a oportunidade de troca de conhecimento neste ambulatório tão complexo, levo esse conhecimento para toda a vida.

Aos residentes e preceptores que tive também oportunidade de conviver durante esses 5 anos. O apoio de vocês tornou a jornada mais fácil.

Aos colegas pós-graduandos, que tive o privilégio de conviver durante esta jornada— Caio Zanetti, Débora Rosário, Feliipe Formiga, Gabriela Munhoz, Juliana Gennari, Juliana Valim, Isabella Bertoglio, Lorena Villamarín, Tatiana Pedrosa e Victor Martins— muitas vezes neste caminho difícil foi a presença de vocês que me motivou a continuar. Proporcionaram momentos alegres, descontraídos e leves. Isso tem um valor inestimável. Lorenza Silvério, também amiga pós-graduanda, obrigado por segurar a minha mão durante toda a jornada, vivemos mais uma etapa de nossas vidas juntos e vibramos sempre na mesma sintonia. Isso fez toda a diferença.

Aos meus familiares, especialmente tias e primos, sem esse apoio, sempre tão importante para mim, eu não teria chegado até aqui.

Aos meus amigos, cada um sabe a contribuição que teve. Não vou citar nomes aqui para não correr o risco de esquecer alguém. Quem me conhece sabe o

valor e importância que dou às amizades. Amigos têm o poder de encher nossa alma de carinho, paz e amor. Isso é essencial para nossa vida.

Aos meus alunos e pacientes, pois diariamente fazem com que eu busque a minha melhor versão.

Por fim, agradeço também aos funcionários da disciplina e do ambulatório de Reumatologia. Carol, Claudia, Cris e Mayra muito obrigado por tornar o caminho mais fácil.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
3. MÉTODOS	7
3.1. Desenho do estudo	8
3.2. Avaliação de dados demográficos	9
3.3. Avaliação clínica	9
3.4. Avaliação laboratorial	10
3.5. Dosagem sérica de lipoproteínas	10
3.6. Dosagem sanguínea de hidroxiclороquina	11
3.7. Análise estatística	12
4. RESULTADOS	13
4.1. Dinâmica do nível sanguíneo de hidroxiclороquina (HCQ)	16
4.2. Avaliação prospectiva da influência da dose de hidroxiclороquina no perfil lipídico	17
5. DISCUSSÃO	19
6. CONCLUSÕES	24
REFERÊNCIAS	26

RESUMO

Nunes Filho DM. Evolução do perfil lipídico após redução da dose de hidroxiclороquina em pacientes com nefrite lúpica: estudo longitudinal de 12 meses [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Introdução: Os antimaláricos têm efeitos benéficos no perfil lipídico no Lúpus eritematoso sistêmico (LES). Em 2016 a Academia Americana de Oftalmologia (AAO) recomendou que a dose diária de hidroxiclороquina (HCQ) não excedesse 5,0 mg/kg/dia de peso real no tratamento de pacientes com LES e em 2019 a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) considerou a possibilidade de que a dose diária de HCQ pudesse ser reduzida no tratamento daqueles pacientes com LES com remissão sustentada. Não há evidências na literatura de que doses menores (2,5 mg/kg) e consequentemente níveis sanguíneos reduzidos de HCQ sejam capazes de sustentar o efeito benéfico no perfil lipídico deste medicamento.

Objetivo: Avaliar se doses diárias de HCQ menores do que as recomendadas pela 2016-AAO poderiam sustentar um efeito favorável nos níveis de lipoproteína no LES.

Métodos: Quarenta e sete pacientes com nefrite lúpica (NL) estáveis usando a dose recomendada pela AAO em 2016 por pelo menos 6 meses foram divididos em dois grupos: Grupo redução (HCQ redução) – pacientes com NL que após a inclusão começaram a usar uma dose menor do que a recomendada pela AAO em 2016 (2–3 mg/kg/dia) e Grupo manutenção (HCQ manutenção) – pacientes com NL que continuaram usando a dose de HCQ recomendada pela AAO em 2016 (4-5,5 mg/kg de peso corporal real, máximo de 400 mg/dia) durante todos os 12 meses do estudo. Os níveis de HCQ no sangue, perfil lipídico e parâmetros do LES, foram avaliados no *baseline*, 3 e 12 meses. Os níveis de HCQ foram medidos por cromatografia líquida-espectrometria de massa em tandem. Os lipídios séricos foram determinados por kits comerciais. **Resultados:** Os dados demográficos, as comorbidades e os parâmetros da doença foram semelhantes entre os grupos. Em relação ao uso de HCQ, ambos os grupos apresentaram mediana de níveis sanguíneos iniciais semelhantes, bem como duração e dose cumulativa ($p>0,05$). A avaliação dos níveis longitudinais de lipoproteína do grupo redução (HCQ redução) [n=21] revelou que na

linha de base, 3 e 12 meses do estudo os níveis médios de colesterol total [154(114–244) vs.154(122–210) vs.155(112–231)mg/dL; $p=0,964$], HDL [52(35–90) vs.47(32–78) vs.46(31–70)mg/dL; $p=0,392$], LDL [91(52–163) vs.83(41–136) vs.87(47–165)mg/dL; $p=0,917$], e TG[90(44–215) vs.85(36–215) vs.80(44–144)mg/dL; $p=0,492$] permaneceram estáveis. Como esperado, em comparação com a linha de base, uma diminuição significativa dos níveis médios de HCQ no sangue foi identificada em 3 e 12 meses [1.219,4(1.041,7–1.926,6) vs. 651,2(538,4–832,6) vs. 468,8(228,4–925,6) ng/mL, $p<0,0001$]. Por outro lado, no grupo manutenção (HCQ manutenção) [n=26], os níveis de HCQ no sangue permaneceram estáveis durante os 12 meses [1.179,7 (905,5–1.607,3) vs. 1.026,2 (710,5–1.345,8) vs. 907,9 (663,9–1.304,2) ng/mL, $p=0,158$] e nenhuma alteração significativa foi observada em cada nível de lipoproteína estudado neste período ($p>0,05$). **Conclusão:** O perfil lipídico de pacientes com LES que receberam um regime de dose diária menor que o recomendado pela AAO em 2016 não se alterou durante um ano de acompanhamento. Esse efeito benéfico foi sustentado apesar de uma redução significativa nos níveis de HCQ no sangue após 3 meses.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Hidroxicloroquina. Lipoproteínas. Nível sanguíneo. Lípides

ABSTRACT

Nunes Filho DM. Evolution of lipoprotein profile after hydroxychloroquine dose reduction in stable lupus nephritis: a 12-month longitudinal study [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2025.

Introduction: Antimalarials have beneficial effects on the lipid profile in SLE. The 2019 European League Against Rheumatism (EULAR) for the management of SLE considered the possibility that the daily dose of HCQ could be reduced in those SLE patients with sustained remission and the American Academy of Ophthalmology (AAO) recommended the maximum daily dose of 5.0 mg/kg/day of real weight. There is no evidence in the literature that lower doses (2.5 mg/kg) with consequent reduction of blood levels of HCQ are able to sustain the beneficial effect on the lipid profile of this drug. **Objective:** To evaluate whether lower HCQ daily doses than those recommended by the 2016-AAO could sustain a favorable effect in lipoprotein levels on SLE. **Methods:** Forty-seven stable LN patients using the 2016-AAO HCQ dose for ≥ 6 months were divided in two groups at entry the study: Reduced HCQ group – LN patients that immediately after inclusion started the use of a reduced 2016-AAO dose (2–3 mg/kg/day), and Maintenance HCQ group – LN patients continue to use 2016-AAO HCQ dose (4.0-5.5 mg/kg actual body weight, maximum 400 mg/day) during all 12 months of the study. Blood HCQ levels, lipid profile and SLE parameters including (SLEDAI-2K) were assessed at baseline, 3 and 12 months. HCQ levels were measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Serum lipids were determined by commercial kits. **Results:** Demographics, comorbidities and disease parameters were similar among groups. Regarding HCQ use, both groups had similar initial median blood levels, as well as duration and cumulative dose ($p > 0.05$). Longitudinal lipoprotein levels evaluation of Reduced HCQ group ($n=21$) revealed that at baseline, 3 and 12 months of the study the mean levels of total cholesterol [154(114–244) vs. 154(122–210) vs. 155(112–231) mg/dL; $p=0.964$], HDL [52(35–90) vs. 47(32–78) vs. 46(31–70) mg/dL; $p=0.392$], LDL [91(52–163) vs. 83(41–136) vs. 87(47–165) mg/dL; $p=0.917$], and TG [90(44–215) vs. 85(36–215) vs. 80(44–144) mg/dL; $p=0.492$] remained stable. As

expected, compared to baseline a significant decrease of medium blood HCQ levels was identified at 3 and 12 months [1,219.4(1,041.7–1,926.6) vs. 651.2(538.4–832.6) vs. 468.8(228.4–925.6) ng/mL, $p<0.0001$]. On the other hand, in Maintenance HCQ (n=26) blood HCQ levels remained stable during the 12 months [1,179.7(905.5–1,607.3) vs. 1,026.2(710.5–1,345.8) vs. 907.9(663.9–1,304.2) ng/mL, $p=0.158$] and no significant changes were observed in each studied lipoprotein levels in this period($p>0.05$). **Conclusion:** The lipid profile of SLE patients that received lower 2016-AAO HCQ daily dose regimen did not change during one-year of follow-up. This beneficial effect was sustained despite significantly reduced blood HCQ levels after 3 months.

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Hydroxychloroquine. Lipoproteins. Blood level. Lipids.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, parâmetros de doença e uso de medicação dos pacientes com nefrite lúpica estável nos grupos redução e manutenção na admissão do estudo **15**

Tabela 2 - Dinâmica dos níveis de hidroxiclороquina (HCQ) no sangue de 21 pacientes com nefrite lúpica (NF) estável sob dose reduzida de hidroxiclороquina (HCQ) 2016-AAO (2–3 mg/kg/dia) (HCQ redução) e 26 pacientes com NL sob dose de HCQ AAO 2016 (4,0-5,5 mg/kg/dia) (HCQ manutenção) em 0, 3 e 12 meses **16**

Tabela 3 - Dinâmica dos níveis de lipoproteína de 21 pacientes com nefrite lúpica estável (NL) sob dose reduzida de hidroxiclороquina (HCQ) 2016-AAO (2–3 mg/kg/dia) (HCQ redução) e 26 pacientes com LN sob dose de HCQ AAO 2016 (4,0-5,5 mg/kg/dia) (HCQ de manutenção) em 0, 3 e 12 meses **18**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology
ANA	Antinuclear antibodies
ApoB	Apolipoproteína B
AAO	Associação Americana de Oftalmologia
CT	Colesterol total
EULAR	European League Against Rheumatism
HCQ	Hidroxicloroquina
HDL	High density lipoprotein
HPLC	High performance liquid chromatography
HCFMUSP	Hospital das Clíncias da Faculdade de Medicina de São Paulo
LDL	Low density lipoprotein
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MASRI	Medication Adherence Self-Report Inventory
NCEP	National Cholesterol Education Program
NL	Nefrite Lúpica
OCT	Optical coherence tomography
SDI	<i>Systemic Damage Index</i>
SLEDAI-2K	<i>Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000</i>
SLICC	<i>Systemic lupus international collaborating clinics</i>

TG

Triglicérides

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune crônica que afeta predominantemente mulheres jovens (1), apesar da faixa etária jovem a doença confere um risco cardiovascular maior a estas pacientes quando comparada à população em geral (2). Devido a este dado, atualmente há uma grande preocupação em reduzir os danos acumulados na doença, tendo como objetivo o aumento da qualidade de vida e sobrevida, além de diminuição das complicações relacionadas à própria terapia (3,4).

Devido à grande variabilidade fenotípica e das manifestações clínicas da doença, o tratamento de pacientes com LES é complexo, envolvendo medidas terapêuticas não medicamentosas como dieta saudável e equilibrada, atividade física regular, proteção solar, cessação de tabagismo. Quanto à terapia medicamentosa são utilizados glicocorticoides, hidroxicloroquina, imunossuppressores sintéticos e imunobiológicos (5–7).

Nesse sentido, a hidroxicloroquina (HCQ) tornou-se um pilar fundamental no tratamento do LES (3–5,8), uma vez que está associada a múltiplos efeitos benéficos como diminuição da atividade inflamatória e exacerbações graves (9), redução dos sintomas articulares e lesões cutâneas, aumento da sobrevida e também à redução significativa da dose cumulativa de corticosteroides (10–13). É importante destacar que é bem definido na literatura que os antimaláricos também têm efeitos benéficos no perfil lipídico em pacientes com LES com ou mesmo sem terapia com glicocorticoide (2,10,14–16).

De fato, dois estudos longitudinais avaliaram a influência da HCQ no metabolismo das lipoproteínas no LES e mostraram que esse fármaco promoveu redução significativa do colesterol total e LDL após 3 meses de uso contínuo (14,15). Reforçando esses achados, duas meta-análises também confirmaram redução de 24,3 mg/dL e 16,25 mg/dL nos níveis de LDL com a manutenção do uso de antimaláricos (2,14).

Em 2016 a Academia Americana de Oftalmologia (AAO) recomendou a dose diária máxima de HCQ de 5,0 mg/kg/dia de peso real(17). Neste sentido em 2019 a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) levantou a possibilidade de que a dose diária de HCQ pudesse ser reduzida em todos os pacientes com LES em remissão sustentada, a fim de reduzir o risco de toxicidade ocular(4).

A preocupação com a toxicidade ocular é devido à maculopatia que a droga pode provocar nestes pacientes, sendo um efeito colateral bem estabelecido relacionado ao uso da droga, uma vez que a HCQ é depositada especificamente na melanina da camada epitelial pigmentada da retina, podendo ocasionar lesão nas células locais, levando à maculopatia, principalmente em pacientes com uso prolongado da medicação (3,4,17,18). Logo, a doença macular é o principal motivo para descontinuidade da droga nos pacientes com LES, sendo assim torna-se necessário o uso de doses seguras no tratamento destes pacientes (17).

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 (19–22) e que indivíduos com dosagem sanguínea de HCQ maiores ou iguais a 600 ng/ml têm redução no risco de acometimento renal pela doença (23).

Nosso grupo avaliou a dinâmica dos níveis sanguíneos de HCQ em pacientes com LES e nefrite que estavam usando pelo menos 3 meses uma dose diária estável de HCQ recomendada pela Academia Americana de Oftalmologia (AAO) de 2016 ($4,7 \pm 0,42$ mg/kg/dia) e identificou que o nível de corte sanguíneo de HCQ que melhor previu as crises foi de 613,5 ng/ml [OR = 8,67, IC 95% 1,66-45,18, $p = 0,013$] (24). Além disso, também foi confirmado que o novo estado sérico da droga foi alcançado com pelo menos 3 meses sob a mesma dose de HCQ, conforme demonstrado anteriormente (25,26) e um período de 6 meses de dose diária de HCQ resulta em 96% dos níveis de estado estacionário (27).

Um outro estudo prospectivo seguiu por um ano pacientes com nefrite lúpica (NL) com baixo risco de surto sob dose reduzida de 2016-AAO (2–3 mg/kg/dia) e dose completa de 2016-AAO (5 mg/kg/dia). O regime de baixa dose de HCQ prescrito (2–3 mg/kg/dia) não sustenta, para a maioria dos pacientes com NL, níveis adequados de HCQ no sangue após 6 e 12 meses. Em contraste, os pacientes com NL sob dose completa de 2016-AAO mantiveram níveis adequados de HCQ durante o estudo. Apesar dessas observações, as frequências de surtos de 6 e 12 meses foram comparáveis para ambos os grupos ($p > 0,05$) (28).

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar prospectivamente a evolução do perfil lipídico dos pacientes com LES com a dose recomendada pela AAO-2016

(4-5,0 mg/kg/dia, peso real) e, se a dose reduzida (2-3 mg/kg/dia, peso real) impacta na perda dos benefícios da HCQ descritos no perfil lipídico destes pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar se os benefícios da hidroxicloroquina sobre o perfil lipídico são sustentados com a dose da AAO (4,0-5,0 mg/kg/dia, peso real) e, se a redução pela metade (2,0-3,0 mg/kg/dia, peso real) impacta na perda dos benefícios da HCQ descritos no perfil lipídico em pacientes com nefrite lúpica ao longo de 1 ano.

2.2 Objetivo secundário

Correlacionar os níveis sanguíneos de HCQ com o perfil lipídico de pacientes com LES durante 1 ano de estudo.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo longitudinal, prospectivo e randomizado. Após assinatura do termo de consentimento informado, foram selecionados de forma consecutiva 127 pacientes no ambulatório de LES da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Os critérios de inclusão foram: paciente com diagnóstico de LES pelos critérios de 2012 do *Lupus International Collaborating Clinics* (7), idade ≥ 18 anos, doença estável há pelo menos 6 meses (SLEDAI-2K <3) (29), doses estáveis de HCQ segundo a recomendação da AAO por pelo menos 6 meses (4,0-5,5 mg / kg de peso corporal real, máximo de 400 mg / dia de HCQ), nível sanguíneo baseline de HCQ $\geq 613,5$ ng/mL (24) e ausência de mudança de terapia há pelo menos 6 meses antes da entrada no estudo.

Os critérios de exclusão foram: uso de drogas com possíveis interações com HCQ (tamoxifeno, antiácidos e digoxina) (18,30), alcoolismo (25,31), infecções ativas, insuficiências hepática e cardíaca (32,33), hemodiálise e diálise peritoneal (33,34), creatinina sérica > 3 mg / dL, gravidez, dose de prednisona ≥ 20 mg/dia, flare nos últimos 6 meses (aumento de SLEDAI-2K > 3 pontos e/ou aumento/introdução de terapia) e não realização de coleta de perfil lipídico em qualquer período. Nenhum dos pacientes apresentavam retinopatia em avaliação por tomografia de coerência óptica de domínio espectral (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha) na admissão do estudo.

Na entrada, os pacientes foram randomizados em dois grupos: Grupo 1 denominado de manutenção, este grupo de pacientes com LES utilizou a dose de HCQ conforme recomendação da AAO de 2016 (4-5,5mg/kg/dia peso corporal real, máximo de 400mg/dia) e Grupo 2 denominado de redução, onde o grupo de pacientes utilizou a dose reduzida de HCQ (2-3mg/kg/dia peso corporal real). Ambos os grupos foram avaliados no início do estudo e, posteriormente, aos 3 e 12 meses. Durante os 12 meses do estudo, os pacientes com LES de ambos os grupos permaneceram também usando a mesma dose de todos os demais medicamentos, incluindo glicocorticoides, agentes imunossupressores ou agentes redutores de lipídios.

Sete pacientes com NL foram excluídos, pois tinham níveis sanguíneos de HCQ menores que 613,5ng/ml na entrada: seis do grupo HCQ Redução e dois do grupo HCQ Manutenção. Após essas exclusões, 47 pacientes com NL estável foram incluídos: n=21 do grupo HCQ Redução e n=26 do grupo HCQ Manutenção.

Foram obtidos dados clínicos e laboratoriais, além da dosagem das concentrações séricas de HCQ em todas as avaliações. Avaliações adicionais foram realizadas no caso de *flare* durante o período.

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

3.2 Avaliação de dados demográficos

Os pacientes com LES foram avaliados de acordo com um extenso protocolo padronizado, incluindo dados demográficos, características clínicas, achados laboratoriais e tratamentos. Os dados demográficos incluíram idade atual, sexo e etnia.

Na entrada e no final do estudo, um exame físico foi realizado em todos os indivíduos e incluiu peso, altura, circunferência da cintura (considerada a distância entre a crista ilíaca e a margem costal inferior, em expiração leve), índice de massa corporal (IMC: calculado pela divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros) e pressão arterial (medida duas vezes após pelo menos 5 minutos de repouso em pacientes sentados) (35). Todos os pacientes com LES e controles eram sedentários, definidos pela ausência de atividade física do tipo resistência ≥ 3 horas por semana por pelo menos 2 meses (36)

3.3 Avaliação clínica

A atividade de doença foi avaliada pelo *SLE Disease Activity Index* 2000 (SLEDAI-2K) (7) 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) (29). Flare foi definido como um aumento ≥ 3 pontos nos escores do SLEDAI-2K e / ou alteração na terapia de base (imunossupressor / glicocorticoide)(7). Foi avaliada a terapia concomitante com

prednisona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida endovenosa, micofenolato mofetil e rituximabe.

A aderência foi avaliada pelo questionário *Medication Adherence Self-Report Inventory (MASRI)* aplicado por uma farmacêutica não envolvida diretamente na assistência ao paciente(37).

3.4 Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial incluiu hemograma completo, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, glicemia, ureia, creatinina, análise de urina e relação proteína/creatinina na amostra de urina. Os níveis de C3 e C4 foram detectados por imunoturbidimetria. Anticorpos antinucleares (ANA) foram realizados por imunofluorescência indireta, e anticorpos anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA) foram detectados por imunofluorescência indireta usando *Crithidia luciliae* como substrato. Durante o acompanhamento as exacerbações do LES foram definidas usando o escore SLEDAI-2K.

3.5 Dosagem sérica de lipoproteínas

As amostras de sangue foram coletadas após jejum de 12h e todos os pacientes com LES estavam utilizando sua dieta habitual. Os níveis de lipoproteína foram determinados na entrada, após 3 e 12 meses em ambos os grupos estudados. A determinação dos níveis de triglicérides foi realizada pelo método enzimático (Triglyceride Rapid; Roche), enquanto os níveis de colesterol total (CT) foram medidos pelo método enzimático colorimétrico (Chod-Pap; Roche, Basel, Suíça). Os níveis de HDL (High Density Lipoprotein) foram medidos pelo mesmo método usado para colesterol total após precipitação química de lipoproteínas contendo apolipoproteína B (ApoB) com fosfotungstato de magnésio. LDL (Low Density Lipoprotein) foi calculado pela equação de Friedewald (38).

O nível sérico de lipoproteínas foi definido de acordo com os critérios das diretrizes do National Cholesterol Education Program (NCEP) para adultos como segue: CT > 200 mg/dL, TG > 150 mg/dL, HDL <que 40 mg/dL e LDL-c > 130mg/dL(39).

3.6 Dosagem da hidroxicloroquina

Os níveis de HCQ no sangue foram medidos na entrada, após 3 e 12 meses de acompanhamento. Na entrada, todos os pacientes com LES tinham níveis de HCQ no sangue maiores que 613,5 ng/ml, uma vez que foi o melhor preditor de surtos em nosso estudo anterior (24). Os pacientes com níveis de HCQ no sangue < 200 ng/ml foram considerados inadequados (3,40).

A medição de hidroxicloroquina foi feita por cromatografia líquida em tandem Espectrometria de Massa (LC-MS/MS).

Padrões para hidroxicloroquina (HCQ) e seu padrão interno de isótopo de rótulo pesado correspondente (HCQ-d4) foram obtidos de Toronto Research Chemicals (North York, Canadá). Metanol graduado por LC / MS, acetonitrila e ácido fórmico foram obtidos da Merck (Darmstadt, Alemanha).

A água SRW foi produzida usando Milli-Q® Gradiente Merck (Darmstadt, Alemanha). Amostras de sangue venoso (5 mL) foram coletadas em tubos de heparina (BD Vacuette®, Greiner Bio-One GmbH, Áustria), imediatamente antes da próxima dose de HCQ e congeladas a -80°C até a análise.

O sangue também foi coletado de voluntários saudáveis para preparar calibradores e controles de qualidade. Calibradores, controles de qualidade e amostras de pacientes foram preparados misturando 10 µL de padrão interno (HCQ-d4 a 500 ng/mL em metanol) a 10 µL de sangue e 80 µL de acetonitrila.

A mistura foi agitada durante 20 segundos e centrifugada durante 8 minutos a 15.000 g. Posteriormente, 30 µL de sobrenadante foram adicionados a 90 µL de água ultrapura em um inserto de vidro para análise LC-MS / MS. Os extratos foram mantidos em racks de amostrador automático regulados a 10°C e 40 µL foram injetados em uma coluna de extração on-line SolEx™ RSLC HPD (2,1 x 20 mm, Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA, EUA) eluída com água a 1.000 mL / min de taxa de fluxo.

Aos 3 minutos, a troca de válvula foi feita e os analitos foram transferidos para uma coluna analítica Accucore PFP (50 x 2,1 mm, 2,6 µm, Thermo Fisher Scientific) eluída com 0,1% de ácido fórmico em água e metanol: acetonitrila (v/v) (70:30) a 0,4 mL/min de taxa de fluxo. As fases móveis utilizadas foram água e metanol:

acetonitrila: água: ácido fórmico (50: 40: 9,5: 0,5, v/v) para a coluna de extração on-line e água SRW 0,1% de ácido fórmico em água e metanol: acetonitrila (v/v) (70:30) para a coluna analítica as fases móveis foram.

Essas fases móveis foram entregues usando um programa gradiente gradual. O sistema de detecção foi um espectrômetro de massa em tandem Altis quadrupolo triplo da Thermo Fischer Scientific (San Jose, CA, EUA) equipado com uma interface de ionização por eletropulverização Ion Max.

O método foi validado (dados não publicados) de acordo com as diretrizes para validação de métodos bioanalíticos publicadas por United States Food and Drug Administration Regulations and Clinical Laboratories Standards Institute(41,42). O método foi linear para a faixa de 10 a 2000 ng / mL ($r^2 = 0,999$), apresentou limite de detecção de 0,8 ng / mL e limite inferior de quantificação de 53,4 ng / mL.

3.7 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando o Sigma Stat e o Statistical Package for the Social Sciences V.20.0. As variáveis contínuas foram apresentadas por mediana (valores mínimo e máximo ou intervalo interquartil) ou média $\pm$ desvio padrão, e as variáveis categóricas apresentadas como frequência (porcentagem). Os escores que tiveram distribuições normais e anormais foram comparados pelo teste t de Student e teste de Mann-Whitney, respectivamente. As diferenças das variáveis categóricas foram calculadas pelo teste exato de Fisher ou teste qui-quadrado de Pearson, conforme apropriado. Os níveis de CT, LDL, HDL e TG foram comparados entre os grupos (HCQ Redução vs. HCQ Manutenção) e entre os pontos de tempo (linha de base vs. 3 meses vs. 12 meses) usando medidas repetidas e análise de variância (ANOVA) com dois fatores seguidos por comparações múltiplas de Bonferroni. Os níveis de significância adotados em todas as análises foram fixados em 5%.

4. RESULTADOS

Quarenta e sete pacientes com NL estáveis foram incluídos no estudo: pacientes com NL sob dose reduzida de 2016-AAO de HCQ [HCQ redução (n = 21)] e pacientes NL com dose recomendada 2016-AAO de HCQ [HCQ manutenção (n = 26)].

As características basais reveladas para dados demográficos como idade atual mediana, frequências de gênero feminino, raça negra, bem como mediana de peso (kg), altura (m), índice de massa corporal (kg/m^2) e circunferência abdominal foram comparáveis nos grupos HCQ redução e HCQ manutenção ($p > 0,05$) [Tabela 1]. Ambos os grupos estudados também foram semelhantes quanto às frequências de comorbidades concomitantes: tabagismo atual, dislipidemia, doença arterial coronária, diabetes mellitus e hipertensão arterial (Tabela 1).

As características basais da doença do LES dos grupos HCQ redução e HCQ manutenção foram semelhantes: duração mediana da doença [7 (1-27) vs. 7 (2-21) anos, $p=0,740$], pontuações SLEDAI-2K [0 (0-2) vs. 0 (0-2), $p=0,569$] e pontuações SLICC/ACR-DI [0 (0-3) vs. 0 (0-3), $p=0,133$] (Tabela 1). A avaliação basal da HCQ de ambos os grupos também foi semelhante de acordo com a duração do tratamento com HCQ [7,3 (1,8-27) vs. 6,6 (1-21) anos, $p=0,881$], dose cumulativa mediana de HCQ [1.065,8 (158,2-3.942,8) vs. 967 (284,4-3.066) mg, $p=0,814$] e níveis sanguíneos de HCQ [1.219,4 (1.041,7-1.926,6) vs. 1.179,7 (905,5-1607,3) ng/mL, $p=0,464$] para ambos os grupos (Tabela 1).

Os dados sobre frequência e dose diária atual de prednisona e frequência de medicamentos imunossupressores também foram semelhantes entre os grupos estudados (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas, parâmetros de doença e uso de medicação dos pacientes com nefrite lúpica estável nos grupos redução e manutenção na admissão do estudo.

	HCQ Redução (n=21)	HCQ Manutenção (n=26)	p
Demográficas			
Idade atual, anos	34 (25 -47)	36,5 (19 – 54)	0,501
Sexo feminino	19 (90,5)	25 (96,2)	0,579
Negros, raça	3 (14,2)	2 (7,6)	0,466
Peso, Kg	67 (47,4 – 102)	67,5 (45,2 -95)	0,982
Altura, m	1,60 (1,48 – 1,78)	1,59 (1,46 – 1,76)	0,563
IMC, kg/m ²	25 (19 – 42)	27,1 (18,8 – 41,1)	0,753
Circunferência abdominal, cm	91 (73 – 115)	90 (59 – 103)	0,568
Comorbidades			
Tabagismo atual	0 (0)	1 (3,8)	>0,99
Dislipidemia	3 (14,3)	1 (3,8)	0,312
Doença arterial coronariana	0 (0)	0 (0)	>0,99
Diabetes	1 (4,8)	2 (7,7)	>0,99
Hipertensão arterial	11 (52,4)	13 (50,0)	0,871
Parâmetros da doença			
Duração de doença, anos	7 (1 – 27)	7 (2 – 21)	0,740
SLICC 2012	6 (5 – 8)	7 (5 – 9)	0,255
SLEDAI-2K score	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0,569
SLICC/ACR-SDI score	0 (0 – 3)	0 (0 – 3)	0,133
Hidroxicloroquina			
Duração, anos	7,3 (1,8 – 27,0)	6,6 (1 – 21)	0,881
Dose cumulativa, mg	1.065,8 (158,2 – 3.942,8)	967 (284,4 – 3.066)	0,814
Concentração sanguínea, ng/mL	1.219,4(1.041,7– 1.926,6)	1.179,7 (905,5 – 1.607,3)	0,464
Tratamento concomitante			
Prednisona	7 (33,3)	8 (30,8)	>0,99
Dose atual, mg/dia	5 (5 – 7,5)	5 (2,5 – 7,5)	0,463
Drogas imunossupressoras	18 (85,7)	15 (57,6)	0,055

Dados expressos em mediana (valor mínimo – valor máximo) e n (%).

IMC –índice de massa corporal (Kg/m²)

SLICC 2012: Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria for SLE

SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC/ACR-DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index.

4.1 Dinâmica do nível sanguíneo de Hidroxicloroquina (HCQ)

A dinâmica dos níveis de HCQ no sangue dos grupos HCQ redução e HCQ manutenção em 0, 3 e 12 meses foi ilustrada na Tabela 2. Na linha de base, os níveis de HCQ foram comparáveis entre ambos os grupos [1.219,4 (1.041,7 – 1.926,6) vs. 1.179,7 (905,5 – 1.607,3), $p = 0,464$]. Como esperado, uma diminuição longitudinal nos níveis de HCQ no sangue da linha de base para 3 meses e para 12 meses foi observada em HCQ Redução (Tabela 2). Por outro lado, os níveis de HCQ no sangue permaneceram estáveis durante todo o estudo no grupo de HCQ Manutenção ($p = 0,158$) [Tabela 2]. Conforme esperado, níveis significativamente menores de HCQ no sangue foram observados no grupo de HCQ redução em comparação com o grupo de HCQ manutenção em 3 meses ($p=0,017$) e 12 meses do estudo ($p=0,011$) [Tabela 2].

Tabela 2 – Dinâmica dos níveis de hidroxicloroquina (HCQ) no sangue de 21 pacientes com nefrite lúpica (NF) estável sob dose reduzida de hidroxicloroquina (HCQ) 2016-AAO (2–3 mg/kg/dia) (HCQ redução) e 26 pacientes com NL sob dose de HCQ AAO 2016 (4–5,5 mg/kg/dia) (HCQ Manutenção) em 0, 3 e 12 meses.

Nível de HCQ	Baseline	3 meses	12 meses	p
HCQ Redução - nível sanguíneo, ng/mL (n=21)	1.219,4(1.041,7–1.926,6)	651,2(538,4–832,6)	468,8(228,4–925,6)	<0,0001
HCQ Manutenção - nível sanguíneo, ng/mL (n=26)	1.179,7(905,5–1.607,3)	1.026,2(710,5–1.345,8)	907,9(663,9–1.304,2)	0,158
P	0,464	0,017	0,011	

Dados expressos em mediana (IQR 25%-75%)

4.2 Avaliação prospectiva da influência da dose de hidroxiclороquina no perfil lipídico

A avaliação longitudinal dos níveis de lipoproteínas nos grupos HCQ Redução e HCQ Manutenção em 0, 3 e 12 meses foi ilustrada na Tabela 3.

A avaliação longitudinal dos níveis de CT e LDL no grupo HCQ Redução revelou que esses níveis permaneceram estáveis (Tabela 3) apesar da diminuição da HCQ sanguínea após 3 e 12 meses (Tabela 2). Os níveis de HDL e TG também permaneceram estáveis durante todo o estudo no grupo HCQ Redução (Tabela 3). A aparente diminuição nas frequências de CT > 200 mg/dl e LDL > 130 mg/dl não atingiu diferença estatística nesta análise longitudinal (Tabela 2). Da mesma forma, as frequências de níveis baixos de HDL e TG também permaneceram estáveis nesta avaliação longitudinal (Tabela 3).

Como esperado, os níveis de CT e LDL no grupo HCQ Manutenção permaneceram estáveis durante todo o estudo, bem como os níveis de HDL e TG (Tabela 3). Além disso, o grupo HCQ Manutenção teve frequências semelhantes de altos níveis de CT, LDL e TG durante todo o estudo, bem como frequências semelhantes de baixos níveis de HDL (Tabela 3). O grupo HCQ Manutenção revelou que os níveis de HCQ no sangue permaneceram estáveis durante todos os 12 meses do estudo (Tabela 2).

Tabela 3 - Dinâmica dos níveis de lipoproteína de 21 pacientes com nefrite lúpica estável (NL) sob dose reduzida de hidroxicloroquina (HCQ) 2016-AAO (2–3 mg/kg/dia) (HCQ Redução) e 26 pacientes com LN sob dose de HCQ AAO 2016 (4-5,5 mg/kg/dia) (HCQ de Manutenção) em 0, 3 e 12 meses.

	Baseline	3 meses	12 meses	p
Redução HCQ(n=21)				
Colesterol Total, mg/dL	154 (114 – 244)	154 (122 – 210)	155 (112 – 231)	0,964
Colesterol Total >200 mg/dL n (%)	3 (14,3)	3 (14,3)	1 (4,8)	0,211
HDL, mg/dL	52 (35 – 90)	47 (32 – 78)	46 (31 – 70)	0,392
HDL < 40 mg/dL n (%)	4 (19,0)	3 (14,3)	5 (23,8)	0,734
LDL, mg/dL	91 (52 – 163)	83 (41 – 136)	87 (47 – 165)	0,917
LDL > 130 mg/dL n (%)	3 (14,3)	2 (9,5)	1 (4,8)	0,575
TG, mg/dL	90 (44 – 215)	85 (36 – 215)	80 (44 – 144)	0,492
TG > 150 mg/dL n (%)	1 (4,8)	2 (9,5)	0 (0)	0,350
Manutenção HCQ (n=26)				
Colesterol Total, mg/dL	166 (113 – 198)	153 (85 – 192)	150 (90 – 213)	0,395
Colesterol Total >200 mg/dL n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	0,128
HDL, mg/dL	62 (32 – 90)	57 (33 – 88)	58 (357 – 88)	0,490
HDL < 40 mg/dL n (%)	2 (7,7)	2 (7,7)	2 (7,7)	>0,99
LDL, mg/dL	79 (36 – 114)	76.5 (33 – 111)	75.5 (36 – 131)	0,412
LDL > 130 mg/dL n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)	0,363
TG, mg/dL	79,5 (40 – 158)	77,5 (22 – 175)	79,5 (29 – 175)	0,698
TG > 150 mg/dL n (%)	1 (3,8)	1 (3,8)	2 (7,7)	0,768

AAO: American Academy of Ophthalmology; HCQ: hidroxicloroquina; HDL: High-Density Lipoprotein; LDL: Low-Density Lipoprotein; TG: Triglicérides;

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo prospectivo, randomizado e controlado que foi desenhado para avaliar se uma dose diária reduzida de HCQ segundo a AAO de 2016 ainda promove um efeito benéfico no perfil lipídico e demonstrou que mesmo 12 meses após sua redução esse efeito ainda é observado em pacientes com NL. É importante ressaltar que nenhuma alteração significativa foi observada nos níveis de lipoproteína, apesar de uma redução significativa dos níveis de HCQ no sangue.

A grande vantagem deste estudo é seu desenho prospectivo e a inclusão de um grupo homogêneo de pacientes com NL usando dose diária estável de HCQ na entrada, conforme recomendado pelas diretrizes da AAO de 2016. Para garantir que todos os pacientes com NL estivessem adequados usando HCQ na entrada, apenas pacientes com níveis satisfatórios de HCQ no sangue acima do limite de 613,5 ng/ml foram incluídos, uma vez que esses níveis previram surtos em estudo anterior e garantiram que todos esses pacientes realmente tomaram a medicação (24).

Além disso, o acompanhamento de 12 meses garante uma avaliação confiável dos níveis de lipoproteína em paralelo com os níveis sanguíneos de HCQ durante o estudo, uma vez que esse medicamento tem uma meia-vida longa, resultando em um período prolongado para atingir um estado de equilíbrio (25). Deve-se destacar que a meia-vida longa da HCQ também foi considerada, uma vez que todos os pacientes incluídos no estudo estavam em uso da droga há pelo menos 3 meses (25,26).

Nesse sentido, mudanças nos níveis de lipoproteína poderiam ser observadas após 3 meses de uso da medicação (14,15), o que poderia ser suficiente para identificar quaisquer mudanças no perfil lipídico. Com base nessas informações, o presente estudo foi realizado num período de 12 meses, tendo a capacidade de definir com precisão a relação entre os níveis de HCQ no sangue e as mudanças nos níveis de lipoproteína.

Outras condições que poderiam interagir com a HCQ ou interferir na determinação dos níveis sanguíneos de HCQ também foram observadas. É importante destacar que o acompanhamento preciso a cada 3 meses ou a qualquer momento se surto de doença também foram essenciais para garantir um monitoramento adequado dos efeitos da redução adicional da dose de HCQ segundo a AAO de 2016.

É importante salientar que, no presente estudo, os pacientes sob dose reduzida ou sob dose de manutenção, segundo a AAO de 2016, tinham idade, sexo, raça, e frequências de hábito de fumar comparáveis, o que minimiza o possível efeito desses fatores na ocorrência de crises ou na manutenção dos níveis sanguíneos de HCQ(40).

O uso de medicamentos que poderiam interagir com a HCQ ou interferir nos níveis desta, particularmente tamoxifeno, antiácidos, digoxina, bem como alcoolismo também foram excluídos (18,25,30,31).

Alguns estudos demonstraram que a hidroxicloroquina tem um papel benéfico no perfil lipídico de pacientes com LES (14–16), porém é importante dizer que esses estudos apresentaram grande heterogeneidade entre eles, incluindo falta de informações sobre o uso de estatinas, e nenhum mediu os níveis sanguíneos de hidroxicloroquina (2,3) para identificar qualquer associação com os níveis de lipoproteínas.

A HCQ reduz a síntese hepática de colesterol por inibição da função lisossomal, bem como bloqueio do transporte e metabolismo do colesterol lisossomal. Outro mecanismo proposto seria a redução da atividade do receptor de LDL e precursores de esteroides biliares e ganho na função da HMG-CoA redutase (16). Além disso, a HCQ aumenta a depuração de lipoproteínas de baixa densidade do plasma em pacientes com LES (2). Recentemente, outro efeito importante dos antimaláricos na função do HDL no LES foi demonstrado usando um ensaio *in vitro* que avaliou a função e a influência da HCQ nos níveis de HDL (43). Este estudo demonstrou que pacientes com lúpus usando HCQ promoveram uma maior função desta lipoproteína, uma vez que tiveram uma maior transferência de colesterol não esterificado para o HDL e também são responsáveis pelo aumento dos níveis de HDL (43).

O presente estudo identificou pela primeira vez que, de fato, um período de 3 meses após a redução da dose diária oral de HCQ é necessário para também identificar uma diminuição nos níveis sanguíneos de HCQ. Essa observação era esperada, uma vez que uma redução significativa do CT e LDL foi observada 3 meses após o início do uso de HCQ em dois estudos longitudinais (14,15).

Apesar da redução nos níveis sanguíneos de HCQ no grupo HCQ Redução, nenhuma diminuição significativa foi observada nos níveis de lipoproteína, uma vez

que permaneceram estáveis neste período. Este achado está de acordo com a farmacocinética da HCQ na população em geral (15).

Recentemente, um estudo prospectivo de 12 meses de pacientes com NL com baixo risco de surto sob dose reduzida segundo a AAO de 2016 (2–3 mg/kg/dia) e dose completa (5 mg/kg/dia) demonstrou que o regime de HCQ de baixa dose (2–3 mg/kg/dia) não sustenta os níveis de HCQ no sangue após 6 e 12 meses (28). Em contraste, pacientes com NL sob dose completa mantiveram níveis adequados de HCQ no sangue durante um ano. Apesar destes achados, as frequências de surtos de 6 e 12 meses foram comparáveis para ambos os grupos ($p > 0,05$).

Esta informação também foi corroborada em um estudo longitudinal recente de 2 anos que comparou a incidência de surtos em uma coorte de pacientes com LES tratados com duas dosagens orais diferentes de HCQ (≤ 5 mg/kg/dia ou > 5 mg/kg/dia) durante 2 anos (22). Os autores identificaram que pacientes com baixa dosagem oral de HCQ tendem a ter mais surtos, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Essas observações levantaram, portanto, questões sobre a manutenção ou ausência do efeito benéfico da HCQ no perfil lipídico.

Nesse sentido, outro achado importante do presente estudo foi identificar pela primeira vez que a redução da dose diária de HCQ oral, que ocorreu paralelamente à diminuição dos níveis sanguíneos de HCQ, não promoveu nenhuma alteração significativa no perfil lipídico dos pacientes em 3 meses (redução máxima dos níveis sanguíneos) e nem após 1 ano. É importante ressaltar que nenhuma alteração significativa ocorreu durante todo o estudo para os grupos de dose reduzida de 2016-AAO (2–3 mg/kg/dia) e dose completa de 2016-AAO (5 mg/kg/dia).

A eficácia sustentada da HCQ em relação ao perfil de lipoproteínas, apesar das doses reduzidas, pode ser explicada pela alta dose cumulativa desse fármaco nos tecidos desses pacientes devido ao uso a longo prazo (25). De fato, a forma protonada da HCQ é irreversivelmente aprisionada em lisossomos ácidos e incapaz de se difundir para fora dessa organela, resultando no acúmulo de HCQ em diferentes tecidos com excesso de várias vezes em comparação ao plasma (25,27). Rim, pulmões e fígado são órgãos ricos em lisossomos e, portanto, os agentes lisossomotrópicos tendem a se distribuir predominantemente nesses órgãos (27).

Em conclusão, este estudo de avaliação de 12 meses identificou que após o uso de dose reduzida de HCQ, segundo a AAO de 2016, há uma diminuição significativa nos níveis sanguíneos medianos de HCQ que ocorreram após três

meses, mas os benefícios do perfil lipídico permanecem mesmo após 1 ano da diminuição da dose diária de HCQ oral. Mais estudos são necessários para definir se esse efeito benéfico nos níveis e função da lipoproteína ainda permanece por um período de tempo mais longo.

6. CONCLUSÃO

O uso da dose reduzida de HCQ (2–3 mg/kg/dia) acarreta uma redução significativa dos níveis séricos da droga após 3 meses, porém os efeitos benéficos no perfil lipídico são mantidos ainda com um ano da diminuição da dose diária oral.

Novos estudos são necessários para avaliar se estes efeitos benéficos nos níveis e na função das lipoproteínas permanecem por mais tempo.

7. REFERÊNCIAS

1. Wallace DJ, Hahn B. Dubois' Lupus Erythematosus. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 1516 p.
2. Babary H, Liu X, Ayatollahi Y, Chen XP, Doo L, Uppaluru LK, et al. 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.* janeiro de 2018;21(1):84–92.
3. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, Lioté F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis.* novembro de 2013;72(11):1786–92.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* junho de 2019;78(6):736–45.
5. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. 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 (PANLAR). *Ann Rheum Dis.* novembro de 2018;77(11):1549–57.
6. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* janeiro de 2019;96:1–13.
7. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* agosto de 2012;64(8):2677–86.
8. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med.* junho de 2018;85(6):459–67.
9. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 17 de janeiro de 1991;324(3):150–4.
10. 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.* janeiro de 2010;69(1):20–8.
11. Shinjo SK, Bonfá 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.* março de 2010;62(3):855–62.

12. Muniz LF, Pereira RMR, Silva TF, Bonfá E, Borba EF. Impact of Therapy on Metabolic Syndrome in Young Adult Premenopausal Female Lupus Patients: Beneficial Effect of Antimalarials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. setembro de 2015;67(9):1255–62.
13. 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*. janeiro de 2018;45(1):90–4.
14. Kavanaugh A, Adams-Huet B, Jain R, Denke M, McFarlin J. Hydroxychloroquine Effects on Lipoprotein Profiles (the HELP trial): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Study In Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. fevereiro de 1997;3(1):3–8.
15. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus*. outubro de 2012;21(11):1178–82.
16. Tao CY, Shang J, Chen T, Yu D, Jiang YM, Liu D, et al. Impact of antimalarial (AM) on serum lipids in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. abril de 2019;98(14):e15030.
17. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. junho de 2016;123(6):1386–94.
18. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. dezembro de 2014;132(12):1453–60.
19. Jorge AM, Mancini C, Zhou B, Ho G, Zhang Y, Costenbader K, et al. Hydroxychloroquine Dose per Ophthalmology Guidelines and the Risk of Systemic Lupus Erythematosus Flares. *JAMA*. 11 de outubro de 2022;328(14):1458–60.
20. Almeida-Brasil CC, Hanly JG, Urowitz M, Clarke AE, Ruiz-Irastorza G, Gordon C, et al. Flares after hydroxychloroquine reduction or discontinuation: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis*. março de 2022;81(3):370–8.
21. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Aymard G, Leroux G, Marra D, et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. junho de 2007;66(6):821–4.
22. Fasano S, Messiniti V, Iudici M, Coscia MA, Ciccio F. Hydroxychloroquine daily dose, hydroxychloroquine blood levels and the risk of flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. janeiro de 2023;10(1):e000841.

23. Cunha C, Alexander S, Ashby D, Lee J, Chusney G, Cairns TD, et al. Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? *Nephrol Dial Transplant*. 1º de setembro de 2018;33(9):1604–10.
24. Pedrosa TN, Pasoto SG, Aikawa NE, Yuki EF, Borba EF, Filho JCF, et al. Understanding the dynamics of hydroxychloroquine blood levels in lupus nephritis. *Lupus*. maio de 2020;29(6):560–8.
25. Browning DJ. Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine. Em: Browning DJ, organizador. *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy* [Internet]. New York, NY: Springer; 2014 [citado 11 de março de 2023]. p. 35–63. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0597-3_2
26. Carmichael SJ, Charles B, Tett SE. Population pharmacokinetics of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monit*. dezembro de 2003;25(6):671–81.
27. Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown KF. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. junho de 1989;27(6):771–9.
28. Zanetti CB, Pedrosa T, Kupa L de VK, Aikawa NE, Borba EF, Vendramini MBG, et al. Hydroxychloroquine blood levels in stable lupus nephritis under low dose (2-3 mg/kg/day): 12-month prospective randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. julho de 2021;40(7):2745–51.
29. Peschken CA, Wang Y, Abrahamowicz M, Pope J, Silverman E, Sayani A, et al. Persistent Disease Activity Remains a Burden for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. fevereiro de 2019;46(2):166–75.
30. Jallouli M, Galicier L, Zahr N, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. maio de 2015;67(8):2176–84.
31. 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*. junho de 2002;46(6):1460–9.
32. Raghoobar M, Peeters PA, van den Berg WB, van Ginneken CA. Mechanisms of cell association of chloroquine to leucocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. julho de 1986;238(1):302–6.
33. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. março de 2020;16(3):155–66.
34. AbuRahma AF, Alhalbouni S, Abu-Halimah S, Dean LS, Stone PA. 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*. abril de 2014;218(4):797–805.

35. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med*. 14 de outubro de 2002;162(18):2074–9.
36. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization; 2010.
37. Koneru S, Shishov M, Ware A, Farhey Y, Mongey AB, Graham TB, et al. Effectively measuring adherence to medications for systemic lupus erythematosus in a clinical setting. *Arthritis Rheum*. 15 de agosto de 2007;57(6):1000–6.
38. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. junho de 1972;18(6):499–502.
39. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 16 de maio de 2001;285(19):2486–97.
40. Costedoat-Chalumeau N, Houssiau F, Izmirly P, Guern VL, Navarra S, Jolly M, et al. A Prospective International Study on Adherence to Treatment in 305 Patients With Flaring SLE: Assessment by Drug Levels and Self-Administered Questionnaires. *Clin Pharmacol Ther*. agosto de 2019;106(2):374–82.
41. Chhonker YS, Sleightholm RL, Li J, Oupický D, Murry DJ. Simultaneous quantitation of hydroxychloroquine and its metabolites in mouse blood and tissues using LC-ESI-MS/MS: An application for pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 1º de janeiro de 2018;1072:320–7.
42. Chace D, JR B, Duncan M, D M, Morris M, DE PT, et al. Mass Spectrometry in the Clinical Laboratory: General Principles and Guidance; Proposed Guide. 2007.
43. Lang MG, Vinagre CG, Bonfa E, Freitas FR, Pasoto SG, Brito TS, et al. Hydroxychloroquine increased cholesterol transfer to high-density lipoprotein in systemic lupus erythematosus: A possible mechanism for the reversal of atherosclerosis in the disease. *Lupus*. maio de 2022;31(6):659–65.