

LORENA ELIZABETH BETANCOURT VILLAMARÍN

**Avaliação dos níveis sanguíneos de hidroxiclороquina em
pacientes com doença de Sjögren: adesão à medicação e
correlações clínicas**

São Paulo

2023

LORENA ELIZABETH BETANCOURT VILLAMARÍN

**Avaliação dos níveis sanguíneos de hidroxicloroquina em
pacientes com doença de Sjögren: adesão à medicação e
correlações clínicas**

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: Prof^a. Dr^a. Sandra Gofinet Pasoto

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

Villamarín, Lorena Elizabeth Betancourt .
Avaliação dos níveis sanguíneos de
hidroxicloroquina em pacientes com doença de Sjögren
: adesão à medicação e correlações clínicas / Lorena
Elizabeth Betancourt Villamarín. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.
Orientadora: Sandra Gofinet Pasoto.

Descritores: 1.Síndrome de Sjogren 2.Xerostomia
3.Síndromes do olho seco 4.Hidroxicloroquina
5.Antimaláricos 6.Adesão à medicação

USP/FM/DBD-501/2023

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta tese a minha família. A minha mãe, Lucia; aos meus irmãos, Monica e Javier; e, finalmente, ao meu companheiro de vida, meu marido,
Alexander.

Obrigada pelo apoio constante, as palavras e carinho sem interesse.

O amor e o esforço de vocês me permitiu estar aqui.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por ter sempre me guiado através do caminho e me dado a força necessária para atravessar todas as adversidades.

Gostaria de ressaltar e agradecer à Prof^a. Dr^a. Sandra Gofinet Pasoto, que permaneceu ao meu lado no decorrer do trabalho, sendo orientadora, professora e amiga. Obrigada Dra. Sandra por estar presente em cada uma das etapas e ter me ensinado a disciplina e o amor incondicional pela pesquisa.

À Prof^a. Dr^a. Eloisa Bonfá, por ter me dado a oportunidade e permitido fazer parte do seu projeto temático.

Ao Prof. Dr. Clovis A. A. Silva, à Dr^a. Nádia E. Aikawa e ao Léonard V. K. Kupa, por contribuírem em cada passo do trabalho.

Também agradeço a todas as colaboradoras do Laboratório de Investigação Médica – 17 (LIM/17), principalmente a Elaine P. Leon, pelo esforço ao longo do trabalho.

A todos os amigos que esta etapa da minha vida trouxe, que me ajudaram com determinação, apoio e suporte.

Enfatizo minha gratidão a minha família, pelo amor incondicional.

Além de agradecer aos queridos pacientes do Ambulatório de Doença de Sjögren da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, que todo avanço científico seja um novo caminho para cada um deles.

Agradecimento Especial

Agradecemos à **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo suporte financeiro do Projeto Temático “Avaliação da relevância dos níveis sanguíneos de drogas utilizadas em doenças autoimunes reumatológicas no acompanhamento da segurança, eficácia e aderência à terapêutica” (2015/03756-4), responsável Prof^a. Dr^a. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, e pela bolsa de Doutorado Direto desse projeto temático concedida pelo subprojeto “Análise dos níveis sanguíneos de hidroxicloroquina em pacientes com síndrome de Sjögren primária e sua possível correlação com a atividade de doença” (2020/09367-8), beneficiário Lorena Elizabeth Betancourt Villamarín, responsável Prof^a. Dr^a. Sandra Gofinet Pasoto.

Esta tese de doutorado 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. Serviço 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 Documentações; 2011.

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

RESUMO

Villamarín LEB. Avaliação dos níveis sanguíneos de hidroxicloroquina em pacientes com doença de Sjögren: adesão à medicação e correlações clínicas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A hidroxicloroquina (HCQ) é uma potencial opção de tratamento para a doença de Sjögren (DSj). No entanto, não existem estudos que avaliem a adesão medicamentosa através dos níveis sanguíneos de HCQ, refil de farmácia (RF) e questionários de adesão medicamentosa. Além disso, as possíveis associações dos níveis sanguíneos de HCQ com os parâmetros glandulares e extraglandulares da doença têm sido pouco avaliadas. **Objetivos:** Avaliar a adesão medicamentosa à HCQ na DSj por meio da determinação concomitante dos níveis sanguíneos desse medicamento e de instrumentos clínicos, bem como analisar as possíveis associações entre os níveis sanguíneos de HCQ e os vários parâmetros glandulares e extraglandulares da doença. **Métodos:** Esse estudo transversal observacional incluiu 74 pacientes adultos com DSj, que estavam recebendo uma dose estável de HCQ (4-5,5 mg/kg/dia, peso real) por pelo menos três meses antes da inclusão no estudo. Os níveis sanguíneos de HCQ foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS, do inglês, *high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry*). A adesão ao medicamento foi avaliada pelo RF e pelo questionário de Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT). Foram avaliados os seguintes parâmetros: *Xerostomia Inventory* (XI), *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), *EULAR* (*European League Against Rheumatism*) *Sjögren's Syndrome Patient Reported Index* (ESSPRI), *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI), teste de Schirmer I e taxas de fluxo salivar não estimulado e estimulado. **Resultados:** A mediana dos níveis sanguíneos de HCQ foi de 775,3 (mínimo 25,0 – máximo 2.568,6) ng/mL. Onze pacientes (14,9%) apresentaram níveis sanguíneos de HCQ < 200 ng/mL (grupo não aderente); 11 (14,9%), 200 – 499 ng/mL (grupo com níveis subterapêuticos); e 52 (70,2%), ≥ 500 ng/mL (grupo aderente). O RF classificou incorretamente todos os pacientes não aderentes/com níveis subterapêuticos e 2/52 (3,9%) dos pacientes

aderentes. Usando o MAT, o erro de classificação geral foi 24/52 (46,2%) no grupo aderente; e foram identificados corretamente 9/11 (81,8%) dos pacientes não aderentes e 7/11 (63,6%) no grupo de níveis subterapêuticos. A sensibilidade e a especificidade do MAT para identificar pacientes não aderentes/com níveis subterapêuticos foram de 72,7% e 53,9%, respectivamente. Os três grupos foram comparáveis em relação aos parâmetros glandulares e extraglandulares da doença ($P > 0,05$). **Conclusões:** A avaliação dos níveis sanguíneos de HCQ é uma ferramenta promissora para avaliar a adesão medicamentosa na DSj. Isso é especialmente importante, pois um terço dos pacientes apresentou níveis de não adesão e subterapêuticos e os instrumentos de RF e o MAT não identificaram esses pacientes de forma consistente.

Palavras-chave: Síndrome de Sjogren. Xerostomia. Síndromes do olho seco. Hidroxicloroquina. Antimaláricos. Adesão à medicação.

ABSTRACT

Villamarín LEB. Assessment of hydroxychloroquine blood levels in patients with Sjögren's disease: medication adherence and clinical correlations [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Introduction: Hydroxychloroquine (HCQ) is a potential therapeutic option for Sjögren's disease (SjD). Nevertheless, there are no studies assessing drug adherence through HCQ blood levels, pharmacy refill (PR) and medication adherence questionnaires. In addition, the possible associations of HCQ blood levels with glandular and extraglandular disease parameters were poorly evaluated. **Objectives:** To assess medication adherence to HCQ in SjD through the concomitant determination of drug blood levels and clinical instruments, as well as to analyze the possible associations between HCQ blood levels and the various glandular and extraglandular disease parameters. **Methods:** This observational cross-sectional study included 74 adult SjD patients, who were receiving a stable HCQ dose (4-5.5 mg/kg/day, actual weight) for at least three months before study inclusion. HCQ blood levels were determined by high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS/MS). Adherence to HCQ was assessed by PR and *Medida de Adesão aos Tratamentos* (MAT) questionnaire. The following parameters were evaluated: Xerostomia Inventory (XI), Ocular Surface Disease Index (OSDI), EULAR (European League Against Rheumatism) Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI), EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI), Schirmer's I test and unstimulated/stimulated salivary flow rates. **Results:** HCQ blood levels were 775.3 (minimum 25.0 – maximum 2,568.6) ng/mL. Eleven patients (14.9%) had HCQ blood levels < 200 ng/mL (non-adherent group); 11 (14.9%), 200 – 499 ng/mL (group with sub-therapeutic levels); and 52 (70.2%), ≥ 500 ng/mL (adherent group). PR classified incorrectly all patients in the non-adherent/sub-therapeutic levels groups and 2/52 (3.9%) adherent patients. Using MAT, the overall misclassification was 24/52 (46.2%) in the adherent group; and 9/11 (81.8%) patients in the non-adherent group and 7/11 (63.6%) in the group with sub-therapeutic levels were correctly identified. The sensitivity and specificity of MAT to identify patients in the non-adherent/sub-

therapeutic levels groups were 72.7% and 53.9%, respectively. The three groups were similar regarding glandular and extraglandular disease parameters ($P > 0.05$).

Conclusions: The evaluation of HCQ blood levels is a promising tool for appraising drug adherence in SjD. This is especially important as one-third of patients presented non-adherence and sub-therapeutic levels, and neither PR nor MAT consistently identified these patients.

Keywords: Sjogren's syndrome. Xerostomia. Dry eye syndromes. Hydroxychloroquine. Antimalarials. Medication adherence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do estudo.....	25
--	----

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro I. Critérios do ACR e da EULAR para classificação da DSj.....	18
Quadro II. Trabalhos sobre a HCQ para o tratamento da DSj.....	21
Tabela I. Análise comparativa dos três grupos de pacientes com DSj quanto aos aspectos demográficos, parâmetros da doença e tratamento.....	31
Tabela II. Análise comparativa dos três grupos de pacientes com DSj quanto ao tratamento com HCQ, adesão medicamentosa e níveis sanguíneos do fármaco.....	33
Tabela III. Correlações entre os níveis sanguíneos de HCQ com os seus metabolitos, instrumentos clínicos de adesão medicamentosa e parâmetros de doença glandulares e extraglandulares.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP:	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
BAFF:	<i>B-cell activating factor</i>
BDCQ:	bidesetilcloroquina
CAPPesq:	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CXCR5:	<i>C-X-C motif chemokine receptor 5</i>
DHCQ:	desetilhidroxicloroquina
DSj:	doença de Sjögren
ESSDAI:	<i>EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index</i>
ESSPRI:	<i>EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index</i>
EULAR:	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAPESP:	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FMUSP:	Faculdade de Medicina da USP
HCFMUSP:	Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP
HCQ:	<i>hydroxychloroquine/</i> hidroxicloroquina
HIV:	vírus da imunodeficiência humana
HLA:	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HPLC:	<i>high-performance liquid chromatography/</i> cromatografia líquida de alta eficiência
IFN:	interferon
IgG:	imunoglobulina G
IMC:	índice de massa corpórea
IRF5:	<i>IFN regulatory factor 5</i>
LC-MS/MS:	<i>high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry/</i> cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas
LES:	lúpus eritematoso sistêmico
MAT:	Medida de Adesão aos Tratamentos
NF-kB:	<i>nuclear factor kB</i>

OSDI: *Ocular Surface Disease Index*
PR: *pharmacy refill*
RF: *refil de farmácia*
SjD: *Sjögren's disease*
SSDDI: *Sjögren's Syndrome Disease Damage Index*
STAT4: *signal transducer and activator of transcription 4*
TCLE: *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*
USP: *Universidade de São Paulo*
XI: *Xerostomia Inventory*

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	17
2.	OBJETIVOS.....	23
3.	PACIENTES E MÉTODOS	
3.1.	Pacientes.....	24
3.2.	Desenho do estudo.....	25
3.3.	Aprovação ética e consentimento informado.....	25
3.4.	Avaliações clínicas.....	26
3.5.	Níveis sanguíneos de HCQ e metabólitos.....	27
3.6.	Classificação dos pacientes pelos níveis sanguíneos de HCQ.....	27
3.7.	Análise estatística.....	28
4.	RESULTADOS.....	29
5.	DISCUSSÃO.....	35
6.	CONCLUSÕES.....;	39
	REFERÊNCIAS.....	40
	ANEXO	
	Parecer da CAPPesq.....	51

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A doença de Sjögren (DSj), segundo a mais recente nomenclatura, é uma enfermidade crônica e com fisiopatologia autoimune, cuja característica preponderante é a presença de um exuberante infiltrado inflamatório crônico do tipo linfocítico e com agressão ductal focal nas glândulas salivares e lacrimais. Esse processo inflamatório ocasiona dano e disfunção glandular progressivos e, como consequência, surgem os sintomas de secura ocular e oral, compondo-se a chamada síndrome *sicca*. Adicionalmente, diversas manifestações sistêmicas, tais como poliartralgia, poliartrite, lesões decorrentes de vasculite cutânea, particularmente a púrpura palpável dos membros inferiores, bronquiolite, doença intersticial pulmonar, nefrite tubulointersticial, glomerulonefrite, várias formas de acometimento do sistema nervoso periférico e central, podem também atingir cerca de 40% dos pacientes com DSj (Mariette & Criswell, 2018). Sobrepõe-se ainda um alto risco para linfoma, o qual constitui uma complicação da doença em cerca de 5% dos casos (Nocturne *et al.*, 2021). A DSj acomete preponderantemente as mulheres, em proporção em torno de 9 a 20:1, por volta de 40 – 60 anos de idade. A prevalência global da DSj é estimada em aproximadamente 60,8 doentes por 100 mil habitantes (Qin *et al.*, 2015).

A etiologia da DSj, apesar de não ser ainda plenamente entendida, parece envolver associadamente aspectos genéticos, hormonais, epigenéticos e ambientais, progredindo para um importante desarranjo do sistema imune. Diversos genes estão envolvidos, conferindo um modelo poligênico de susceptibilidade. Destaca-se a denominada assinatura ao interferon (IFN), composta por genes amplificadores da resposta do IFN tipo I, como o *signal transducer and activator of transcription 4* (STAT4) e o *IFN regulatory factor 5* (IRF5), resultando em ativação exacerbada das células B (Li *et al.*, 2013; Burbelo *et al.*, 2014; Pasoto *et al.*, 2019). Estão envolvidos ainda componentes do *Human Leukocyte Antigen* (HLA), por ex., HLA-DRB1.03:01, HLA-DQA1 e HLA-DQA2 (Cruz-Tapias *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2013; Pasoto *et al.*, 2019). Além desses, os genes *nuclear factor kB* (NF-kB) e o *C-X-C motif chemokine receptor 5* (CXCR5), associados à hiperativação dos linfócitos B e à predisposição ao linfoma, entre outros genes, têm sido imputados (Li *et al.*, 2013; Burbelo *et al.*, 2014; Pasoto *et*

al., 2019). Por sua vez, um menor exposição os esteroides sexuais (McCoy *et al.*, 2020), bem como menor produção de dehidroepiandrosterona (Konttinen *et al.*, 2015) podem explicar em parte a maior prevalência entre as mulheres na perimenopausa. Os aspectos ambientais poderiam funcionar então como fatores desencadeadores nos indivíduos predispostos, sendo o mais estudado o vírus Epstein-Barr (Pasoto *et al.*, 2013; Pasoto *et al.*, 2014). Todos esses fatores desencadeariam respostas inadequadas das células do sistema imune inato e adaptativo, gerando um processo inflamatório linfocítico crônico, com a produção de citocinas pró-inflamatórias. Evidências indicam ainda que as células epiteliais das glândulas salivares na DSj são capazes de apresentar antígenos às células T e B, bem como produzir ativamente quimiocinas e citocinas, como o IFN tipo I e o *B-cell activating factor* (BAFF), com a subsequente produção aumentada de autoanticorpos, especialmente anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B (Chivasso *et al.* 2021).

O diagnóstico da DSj baseia-se no conjunto de achados da avaliação clínica, laboratorial e na histologia das glândulas salivares menores labiais, não havendo sinais patognomônicos dessa patologia (Shiboski *et al.*, 2017) (**Quadro I**).

Quadro I. Critérios do ACR e da EULAR para classificação da DSj (Shiboski *et al.*, 2017)

CRITÉRIO	DETALHAMENTO	PESO
Histologia das glândulas salivares menores labiais	Sialoadenite linfocítica focal, com escore focal ≥ 1 (pelo menos um foco constituído por no mínimo 50 linfócitos/4 mm ² de tecido glandular)	3
Autoanticorpo	Anticorpo anti-Ro/SS-A positivo	3
Exame de coloração ocular	<i>Ocular Staining Score</i> ≥ 5 ou van Bijsterveld score ≥ 4 , em pelo menos 1 olho	1
Teste de Schirmer I	≤ 5 mm/5 minutos (pelo menos 1 olho)	1
Taxa de fluxo salivar não estimulado	$\leq 0,1$ mL/min	1
Para classificação como DSj: somatória dos pesos ≥ 4.		
Obs.: O paciente deve ter pelo menos um sintoma de olho ou boca secos (conforme definição dos critérios de classificação do Grupo do Consenso Americano-Europeu (Vitali <i>et al.</i> , 2002) ou pelo menos um dos domínios de doença sistêmica do ESSDAI (Seror <i>et al.</i> , 2010).		
Critérios de exclusão: radioterapia de cabeça e pescoço, hepatite C diagnosticada por reação em cadeia de polimerase, síndrome da imunodeficiência adquirida, doença relacionada à IgG4, amiloidose, sarcoidose e doença enxerto vs. hospedeiro.		
Obs.: Antes dos exames oculares e do fluxo salivar, deve ser considerado um intervalo de suspensão de drogas anticolinérgicas apropriado.		

ACR= American College of Rheumatology, DSj= doença de Sjögren, ESSDAI= EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, EULAR= European League Against Rheumatism.

A nomenclatura recente, DSj, em substituição à síndrome de Sjögren, foi proposta pela *Sjögren's Foundation*, considerando-se principalmente os avanços no conhecimento sobre a etiopatogenia e a apresentação clínica, que possibilitam distingui-la como uma condição clínica específica (Baer, 2023; Fox *et al.*, 2023).

Todavia, o tratamento dos pacientes com DSj constitui-se ainda hoje em um grande desafio. Várias drogas modificadoras de doença reumática (DMARDs), como antimaláricos e imunossupressores, foram estudadas na DSj, porém sem eficácia comprovada para o controle da síndrome *sicca* ou das manifestações sistêmicas (Ritter *et al.*, 2022). Os sintomas de olho e boca secos são abordados comumente de forma sintomática com medicações tópicas, lágrimas e saliva artificiais, e os agentes agonistas dos receptores muscarínicos, como a pilocarpina. Por outro lado, o tratamento dos vários acometimentos sistêmicos dessa doença é geralmente realizado com a combinação de glicocorticoides e imunossupressores, como metotrexato, leflunomida, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e micofenolato mofetil, com base notadamente em séries de casos, estudos retrospectivos, abertos e com amostras pequenas pacientes (Brito-Zerón *et al.*, 2019).

Por sua vez, o agente imunobiológico mais estudado para o tratamento da DSj tem sido o rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20 que age através da depleção dos linfócitos B. Estudos de metanálise e de revisão sistemática, entretanto, não demonstraram evidências claras de melhora dos sintomas de *secura* ou fadiga com o uso do rituximabe na DSj (Souza *et al.*, 2016; Letaief *et al.*, 2018). Já com relação ao controle dos acometimentos sistêmicos, o rituximabe tem sido recomendado (Valim *et al.*, 2015; Carsons *et al.*, 2017; Ramos-Casas *et al.*, 2020), porém com base principalmente em séries de casos, estudos retrospectivos e observacionais (Mekinian *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2016; Brito-Zerón *et al.*, 2019).

A hidroxicloroquina (HCQ), fármaco antimalárico e imunomodulador, tem sido utilizada no tratamento dos doentes com DSj, todavia com base em um baixo nível de evidência (Ramos-Casals *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021). De forma geral, estudos retrospectivos e prospectivos abertos da HCQ na DSj mostraram benefícios quanto aos sintomas de olho e boca secos e dor articular, bem como diminuição dos níveis de hipergamaglobulinemia e da velocidade de hemossedimentação, como detalhado no **Quadro II** (Fox *et al.*, 1996; Manoussakis & Moutsopoulos, 1996; Yavuz *et al.*, 2011). Em contraste, um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego controlado por placebo da HCQ em 120 pacientes com DSj, o estudo JOQUER, não confirmou

melhora na secura, dor ou fadiga após seis meses de uso dessa medicação (Gottenberg *et al.*, 2014) (**Quadro II**). Dessa forma, pelas recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (Valim *et al.*, 2015), *Sjögren's Foundation* (Carsons *et al.*, 2017) e da EULAR (*European League Against Rheumatism*) (Ramos-Casals *et al.*, 2020) para o tratamento da DSj, a HCQ é indicada particularmente para o controle das manifestações cutâneas e do envolvimento articular inflamatório. Não obstante, uma reanálise do estudo JOQUER recentemente publicada (Collins *et al.*, 2021) demonstrou que um subgrupo particular de doentes com DSj, aqueles com alta carga de sintomas de secura, fadiga, dor, ansiedade e depressão, apresentou redução dos valores do *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index* (ESSPRI), que é uma ferramenta destinada à avaliação da intensidade dos principais sintomas reportados pelos doentes e composto por três escalas visuais de secura (ocular/oral), fadiga e dor musculoesquelética (Seror *et al.*, 2011). Ademais, um estudo muito recente, com desenho prospectivo randomizado e controlado, mas sem uso de placebo, e que incluiu 72 pacientes com DSj e olho seco moderado a grave, evidenciou melhora no ESSPRI após 12 meses de tratamento com HCQ (Fang *et al.*, 2023).

Quadro II. Trabalhos sobre a HCQ para o tratamento da DSj

Artigo	N		Desenho do Estudo	Duração	Resultados
Kruize <i>et al.</i>	1993	19	Prospectivo Controlado	12 meses	Não melhorou sintomas ↓ Hipergamaglobulinemia
Fox <i>et al.</i>	1996	50	Retrospectivo	24 a 48 meses	Melhora de: - sintomas de secura - parotidite - dor musculoesquelética ↓ IgG e VHS
Tishler <i>et al.</i>	1999	14	Prospectivo Aberto	12 meses	Melhora parcial de: - sintomas de boca seca - parotidite - dor articular ↓ Gamaglobulinas, VHS, PCR ↓ IL-6 (na saliva e no soro)
Rihl <i>et al.</i>	2009	35	Retrospectivo	6 meses	↑ Fluxo salivar ↑ Teste de Schirmer Não melhorou sintomas secos
Cankaya <i>et al.</i>	2010	30	Prospectivo Aberto	7,5 meses	Não melhorou sintomas secos
Yavuz <i>et al.</i>	2011	32	Prospectivo Aberto	48 meses	Melhora dos: - sintomas secos - exames de função glandular ↓ BAFF (na lágrima)
Gottenberg <i>et al.</i>	2014	120	Randomizado Duplo-cego Controlado Com placebo	6 meses	Desfecho primário não atingido (↓ escalas secura, fadiga e dor) (duas de três escalas)
Fang <i>et al.</i>	2023	72	Prospectivo Randomizado Controlado Sem placebo	12 meses	↓ ESSPRI

BAFF= *B-cell activating factor*, ESSPRI= *EULAR (European League Against Rheumatism) Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*, IgG= imunoglobulina G, IL-6= interleucina-6, N= número de pacientes, PCR= proteína C reativa, VHS= velocidade de hemossedimentação das hemácias.

Adaptado de: Pasoto SG. Contribuição para o estudo da síndrome de Sjögren primária [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Apesar disso, revisando a literatura, não encontramos na DSj estudos avaliando a adesão medicamentosa concomitantemente através da quantificação dos níveis sanguíneos de HCQ, análise do refil de farmácia (RF) e de questionários de adesão medicamentosa. As possíveis correlações das concentrações sanguíneas da HCQ com os diversos parâmetros glandulares e extraglandulares da doença foram também pouco abordadas.

Nesse aspecto, as concentrações sanguíneas da HCQ, determinadas por cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês, *high-performance liquid chromatography*, HPLC), são mais baixas nos pacientes com lúpus eritematoso

sistêmico (LES) com doença ativa do que naqueles com doença inativa (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2006; Garg *et al.*, 2021). Além disso, em um dado momento da doença, a concentração sanguínea da HCQ abaixo de 600 a 1.000 ng/mL constitui-se em um fator preditor de ativação do LES nos seis meses subsequentes (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2006; Cunha *et al.*, 2017; Pedrosa *et al.*, 2020). Adicionalmente, o monitoramento dos níveis sanguíneos de medicamentos pode ser importante no acompanhamento dos pacientes com doenças autoimunes crônicas, posto que a não adesão à terapêutica pode levar a repercussões clínicas importantes. No LES, níveis sanguíneos de HCQ < 200 ng/mL são considerados como um indicador de não adesão grave ao tratamento (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2018).

Já com respeito à DSj, um único estudo transversal, que avaliou a concentração sanguínea da HCQ em várias doenças autoimunes, incluiu 43 pacientes com DSj, os quais apresentaram níveis de HCQ de 675 (48,5 – 3.150) ng/mL (Eryavuz Onmaz *et al.*, 2021). Além disso, em consonância com os resultados descritos no LES (Pan *et al.*, 2023), foi observada nesse estudo uma correlação negativa das concentrações sanguíneas de HCQ com os valores do escore de atividade sistêmica da doença (Eryavuz Onmaz *et al.*, 2021), que foi mensurado através do *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI) (Seror *et al.*, 2010).

Porém, existem ainda muitas brechas no conhecimento sobre a adesão medicamentosa à HCQ na DSj, que não foi avaliada no estudo acima referido, e são também desconhecidas as possíveis correlações das concentrações sanguíneas da HCQ com os vários parâmetros glandulares da doença, tais como o *Xerostomia Inventory* (XI) (Thomson *et al.*, 1999), o *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) (Schiffman *et al.*, 2000), o ESSPRI, o teste de Schirmer I, bem como as taxas de fluxo salivar não estimulado e estimulado. Todos esses parâmetros são muito relevantes no estudo dessa enfermidade caracterizada especialmente pelo dano e disfunção das glândulas exócrinas (Ramos-Casals *et al.*, 2020; Martins *et al.*, 2022).

2. OBJETIVOS

Sendo assim, os objetivos desse projeto foram:

- Avaliar a adesão medicamentosa à HCQ nos pacientes com DSj por meio da quantificação dos níveis sanguíneos desse medicamento e, concomitantemente, através da utilização do refil de farmácia e do questionário de Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT).
- Avaliar as possíveis associações entre os níveis sanguíneos da HCQ e os diversos parâmetros glandulares e extraglandulares da doença.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Pacientes

Critérios de inclusão.

Foram incluídos doentes adultos com DSj, conforme preenchimento dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)* (2016) (Shiboski *et al.*, 2017), de ambos os sexos, que encontravam-se em acompanhamento regular no Ambulatório de Doença de Sjögren da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil, e que estavam recebendo uma dose estável de HCQ por via oral de 4-5,5 mg/kg/dia (de peso real, dosagem máxima de 400 mg/dia) (Pedrosa *et al.*, 2020) por pelo menos três meses antes da entrada no estudo (Pedrosa *et al.*, 2020; Browning, 2014).

Critérios de exclusão.

Os critérios de exclusão do estudo foram: apresentar outras doenças autoimunes sistêmicas associadas; ter antecedente de radioterapia na região da cabeça e pescoço; ter sorologia positiva para hepatite B ou C, ou para o vírus da imunodeficiência humana (HIV); doença relacionada à IgG4; amiloidose; sarcoidose; doença do enxerto vs. hospedeiro (Vitali *et al.*, 2002; Shiboski *et al.*, 2017); utilização de fármacos capazes de interagir com a HCQ (digoxina, antiácidos, tamoxifeno e quimioterápicos) (McElnay *et al.*, 1985; Melles & Marmor, 2014; Jallouli *et al.*, 2015; Baburaj *et al.*, 2021); etilismo (Munster *et al.*, 2002; Browning, 2014); infecções ativas; insuficiências hepática e cardíaca (Raghoobar *et al.*, 1986; Schrezenmeier & Dörner, 2020); diálise, insuficiência renal crônica grave (creatinina sérica ≥ 3 mg/dL) (AbuRahma *et al.*, 2014; Schrezenmeier & Dörner, 2020); gestação; e recusa em participar do estudo.

3.2. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal observacional, no qual 163 pacientes consecutivos com DSj foram avaliados na fase de seleção. Desses doentes, 74 pacientes com DSj foram incluídos no estudo (**Figura 1**). Os pacientes foram incluídos de 4 de setembro de 2020 até 8 de novembro de 2021.

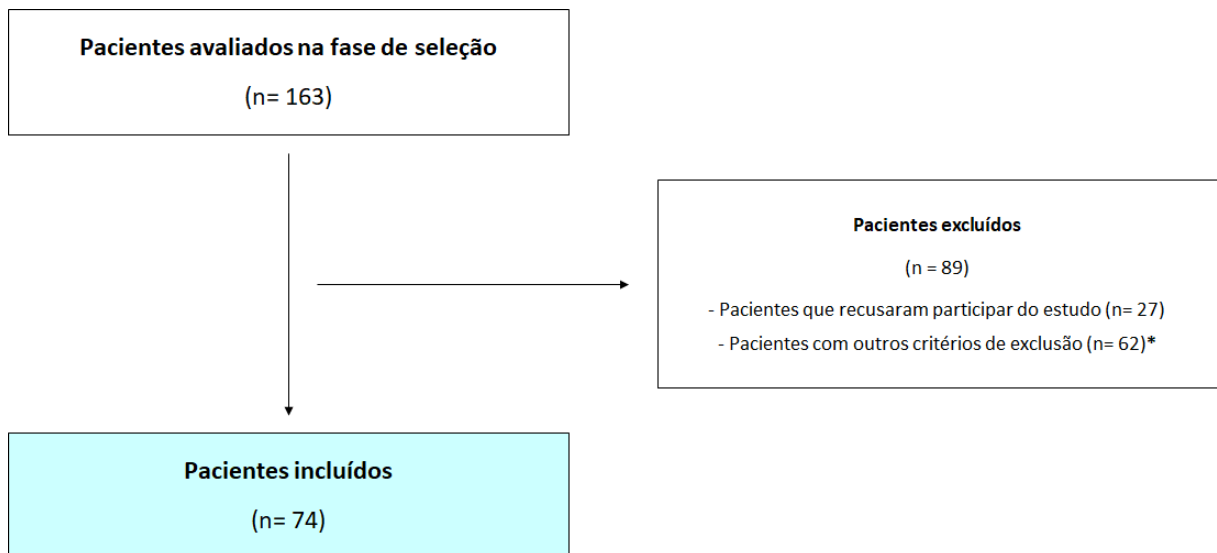


Figura 1. Fluxograma do estudo.

*Outras doenças autoimunes associadas (n= 17), hepatite B (n= 2), doença de Chagas (n= 1), quimioterapia (n= 1), dose baixa ou alta da HCQ por peso real (< 4 ou > 5,5 mg/kg/dia) (n= 31), início da terapêutica com a HCQ há menos de três meses antes da inclusão no estudo (n= 7) e gravidez (n= 3).

HCQ= hidroxicloroquina, n= número de pacientes.

3.3. Aprovação ética e consentimento informado

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP (39705014.6.0000.0068, parecer 4.098.337) e todos os doentes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da inclusão no estudo. O projeto foi também registrado no *Clinicaltrials.gov* (NCT04546542).

3.4. Avaliações clínicas

Os aspectos demográficos, socioeconômicos e a escolaridade dos pacientes foram registrados à entrada no estudo. As avaliações clínicas foram realizadas também nesse momento, sem conhecimento sobre as concentrações sanguíneas da HCQ.

A adesão ao tratamento foi avaliada por meio dos dados eletrônicos de refil de farmácia (RF) disponíveis no sistema de dispensação de medicamentos da farmácia institucional. O RF foi definido como a razão entre o número de doses da HCQ dispensadas pela farmácia e o número de doses prescritas. Os pacientes foram classificados como não aderentes à HCQ, quando menos de 80% da quantidade prescrita do medicamento foi dispensada pela farmácia (Ting *et al.*, 2012). A adesão à HCQ foi avaliada também através do questionário de Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT) (Delgado e Lima, 2001; Cabral *et al.*, 2017).

A queixa de secura oral foi avaliada através de um questionário específico, o *Xerostomia Inventory* (XI) (Thomson *et al.*, 1999; da Mata *et al.*, 2012). As taxas de fluxo salivar não estimulado e estimulado foram mensuradas de acordo com protocolo de sialometria previamente descrito (Trevisani *et al.*, 2019). Para a avaliação da secura ocular, o questionário *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) (Schiffman *et al.*, 2000; Prigol *et al.*, 2012) foi utilizado e também o teste de Schirmer I (Trevisani *et al.*, 2019).

Os sintomas de secura ocular/oral, fadiga e dor foram quantificados pelo *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index* (ESSPRI) (Seror *et al.*, 2011; Paganotti *et al.*, 2015).

O grau da atividade sistêmica da DSj foi analisado pelo *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI) (Seror *et al.*, 2010; Serrano *et al.*, 2013). Para tanto, os pacientes foram submetidos à anamnese e exame clínico detalhados, além da coleta de sangue para os exames laboratoriais componentes do ESSDAI.

Para aferir o dano decorrente da DSj, foi utilizado o *Sjögren's Syndrome Disease Damage Index* (SSDDI) (Vitali *et al.*, 2007).

Além disso, através da anamnese e do exame clínico à inclusão no estudo, bem como da revisão detalhada dos prontuários eletrônicos dos doentes, foram registrados os acometimentos sistêmicos da DSj, o perfil de autoanticorpos, os

tratamentos anteriores e atuais e as comorbidades. O índice de massa corpórea (IMC) foi também registrado no momento de entrada no estudo.

3.5. Níveis sanguíneos de HCQ e metabólitos

Os níveis no sangue de HCQ e metabólitos, desetilhidroxicloroquina (DHCQ), o principal metabólito e também ativo (Furst, 1996; Browning, 2014) e bidesetilcloroquina (BDCQ), foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (do inglês, *high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry*, LC-MS/MS), conforme descrito anteriormente pelo nosso grupo (Pedrosa *et al.*, 2020; Duarte *et al.*, 2021). Para tanto, as amostras de sangue periférico total foram coletadas em tubos de heparina antes da próxima dose de HCQ e foram anotados os horários de tomada do medicamento. Em seguida, essas amostras foram armazenadas a -80°C até o uso. O limite inferior de quantificação da HCQ e metabólitos no sangue total foi de 50 ng/mL. Os coeficientes de variação intradiários e interdiários foram $\leq 9,7\%$ e $\leq 9,3\%$, respectivamente, para HCQ e metabólitos, nas amostras com concentrações baixas, médias e altas. O limite superior de quantificação foi de 2.000 ng/mL. As amostras de sangue com concentrações superiores a 2.000 ng/mL foram diluídas para a quantificação apropriada. Para as amostras com concentrações inferiores a 50 ng/mL, o valor de 25 ng/mL foi atribuído arbitrariamente para a análise estatística. Todos os ensaios laboratoriais foram realizados no equipamento *ultra-high-performance liquid chromatography Dionex UltiMate 3000* (Thermo Scientific, San Jose, CA, USA).

3.6. Classificação dos pacientes pelos níveis sanguíneos de HCQ

A não adesão grave foi definida como níveis sanguíneos de HCQ < 200 ng/mL (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2018). A faixa de níveis sanguíneos de HCQ de 500 a 2.000 ng/mL foi considerada como terapêutica, conforme descrito anteriormente para os doentes com LES (Durcan *et al.*, 2015; Cunha *et al.*, 2018; Kang *et al.*, 2023). Sendo assim, os pacientes com DSj foram classificados em três grupos de acordo com os níveis sanguíneos de HCQ: grupo não aderente (< 200 ng/mL), grupo com níveis subterapêuticos (200 – 499 ng/mL) e grupo aderente (≥ 500 ng/mL).

3.7. Análise estatística

Os dados obtidos foram registrados na plataforma REDCap (Vanderbilt University, Nashville, TN, EUA). A análise estatística foi realizada através do programa SigmaStat, versão 3.1, 2004. Para a comparação dos três grupos de pacientes com DSj (não aderentes, com níveis subterapêuticos e aderentes) com relação às variáveis contínuas, a análise de variância unidirecional (*One Way Analysis of Variance*), o teste de Tukey, o teste unidirecional de análise de variância por postos de Kruskal-Wallis (*Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks*) e o teste de Dunn foram utilizados, quando recomendados. A hipótese de distribuição normal de cada variável foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Quanto às variáveis categóricas, os três grupos de pacientes com DSj foram comparados através dos testes Qui-quadrado e exato de Fisher, quando indicados. O coeficiente de correlação de Pearson (r) foi utilizado, para avaliar as possíveis correlações entre os níveis de HCQ e os parâmetros glandulares e extraglandulares da doença. Apenas testes bicaudais foram utilizados. Os resultados são expressos como n (%), média \pm desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil 25^o – 75^o). $P < 0,05$ foi considerado como significativo.

4. RESULTADOS

Setenta e quatro pacientes com DSj foram incluídos no estudo. A idade média foi de $48,2 \pm 12,1$ anos e 73 deles (98,7%) eram mulheres. Sessenta e dois (83,8%) pacientes haviam sido submetidos à biópsia de glândulas salivares menores labiais antes do estudo e 57 deles (91,9%) tiveram um resultado positivo. A duração da doença foi de 5,0 (2,0 – 10,0) anos. À entrada no estudo, o escore ESSDAI foi de 1 (0 – 3) e o ESSPRI foi de 5,6 (3,0 – 6,0). Os aspectos demográficos, clínicos, sorológicos, bem como os parâmetros glandulares e extraglandulares da doença, os tratamentos anteriores e as comorbidades dos pacientes são apresentados na **Tabela I**. Os dados sobre o tratamento com a HCQ, a adesão medicamentosa e os níveis sanguíneos da HCQ e metabólitos, bem como a terapêutica atual com glicocorticoides e imunossupressores são mostrados na **Tabela II**.

Os níveis sanguíneos de HCQ e DHCQ foram 775,3 (mín. – máx. 25,0 – 2.568,6) ng/mL e 214,3 (mín. – máx. 25,0 – 781,2) ng/mL, respectivamente. Onze pacientes com DSj (14,9%) apresentavam níveis sanguíneos de HCQ < 200 ng/mL, caracterizando o grupo não aderente; 11 (14,9%) apresentavam níveis sanguíneos de HCQ entre 200 – 499 ng/mL (grupo com níveis subterapêuticos); e 52 (70,2%) apresentavam níveis de HCQ ≥ 500 ng/mL (grupo aderente). Esses três grupos de doentes com DSj foram semelhantes quanto às características demográficas, clínicas, sorológicas, terapêuticas e aos vários parâmetros glandulares e extraglandulares da doença ($P > 0,05$), conforme mostrado detalhadamente na **Tabela I**.

Como mostrado na **Tabela II**, a dose prescrita de HCQ foi semelhante entre os grupos não aderente, com níveis subterapêuticos e aderente: $4,7 \pm 0,3$ mg/kg/dia, $4,8 \pm 0,4$ mg/kg/dia e $4,9 \pm 0,4$ mg/kg/dia de peso real, respectivamente, $P = 0,619$. Por sua vez, a duração do tratamento com a HCQ foi menor no grupo não aderente [1,0 (1,0 – 2,0) anos] do que no grupo com níveis subterapêuticos [4,0 (2,3 – 8,8) anos] ($P < 0,05$) e não houve diferença em comparação ao grupo aderente [3,0 (1,0 – 7,0) anos] ($P \geq 0,05$) (**Tabela II**). É importante ressaltar que o IMC foi comparável nos três grupos de pacientes com DSj ($P = 0,922$) (**Tabela II**).

A análise do refil da farmácia revelou que esse método identificou incorretamente todos os pacientes dos grupos não aderente/com níveis subterapêuticos e 2/52 (3,9%) daqueles no grupo aderente. Por sua vez, com a utilização do MAT, o erro de classificação geral foi de 24/52 (46,2%) dos pacientes no grupo aderente e foram devidamente identificados 9/11 (81,8%) dos doentes não aderentes e 7/11 (63,6%) daqueles com níveis subterapêuticos. A sensibilidade e a especificidade do MAT para identificar pacientes não aderentes/com níveis subterapêuticos foram de 72,7% e 53,9%, respectivamente.

As análises de correlação entre os níveis sanguíneos de HCQ com os resultados dos instrumentos clínicos de adesão medicamentosa e com os diversos parâmetros glandulares e extraglandulares da doença são apresentadas na **Tabela III**. Observamos uma forte correlação positiva entre os níveis sanguíneos de HCQ e os de DHCQ ($r= 0,7882$, $P < 0,001$), o seu principal metabólito e também ativo, e fraca correlação positiva entre os níveis de HCQ e BDCQ ($r= 0,2457$, $P= 0,035$). Não houve correlações significativas entre as concentrações no sangue de HCQ e os resultados dos instrumentos clínicos de adesão medicamentosa, RF e MAT (**Tabela III**). Por outro lado, observamos correlações negativas fracas entre os níveis de HCQ e os valores do ESSPRI ($r= -0,2355$, $P= 0,043$), bem como entre os níveis de HCQ com a escala visual de secura ocular/oral do ESPRRI ($r= -0,2805$, $P= 0,016$) (**Tabela III**).

Tabela I. Análise comparativa dos três grupos de pacientes com DSj quanto aos aspectos demográficos, parâmetros da doença e tratamento¹

	Grupo não aderente HCQ ^a < 200 ng/mL n= 11	Grupo com níveis subterapêuticos HCQ ^a 200 – 499 ng/mL n= 11	Grupo aderente HCQ ^a ≥ 500 ng/mL n= 52	P
Aspectos demográficos				
Idade, anos	45,2 ± 10,7	50,3 ± 12,2	48,4 ± 12,5	0,596
Sexo feminino	11 (100)	11 (100)	51 (98,1)	0,999
Etnia				
Branca	7 (63,6)	6 (54,5)	25 (48,1)	0,772
Afrodescendente	4 (36,4)	5 (45,5)	26 (50,0)	
Asiática	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	
Educação, anos	16,0 (12,0 – 16,0)	12,0 (8,3 – 12,0)	12,0 (11,0 – 15,5)	0,150
Status socioeconômico				
A/B/C ^{1b}	9 (81,8)	6 (54,5)	42 (80,8)	0,228
C2/D/E ^b	2 (18,2)	5 (45,5)	10 (19,2)	
Aspectos clínicos				
Idade ao diagnóstico, anos	37,0 (30,3 – 48,8)	42,0 (35,0 – 48,8)	39,5 (34,0 – 51,0)	0,610
Tempo de doença, anos	3,0 (2,0 – 10,3)	5,0 (4,0 – 11,3)	5,0 (2,0 – 10,0)	0,718
Acometimentos prévios				
Parotidite (história)	7 (63,6)	8 (72,7)	25 (48,7)	0,256
Articular ^c	9 (81,8)	5 (45,5)	41 (78,8)	0,088
Púrpura	2 (18,2)	2 (18,2)	10 (19,2)	0,999
Fenômeno de Raynaud	2 (18,2)	3 (27,3)	8 (15,4)	0,575
Respiratório ^d	0 (0)	2 (18,2)	10 (19,2)	0,331
SNP	1 (9,1)	1 (9,1)	9 (17,3)	0,782
SNC	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	0,999
Renal	0 (0)	1 (9,1)	3 (5,8)	0,553
Miosite	0 (0)	0 (0)	2 (3,8)	0,999
Linfoma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Perfil de autoanticorpos				
Anticélulas HEP-2	10 (90,9)	11 (100)	52 (100)	0,148
Anti-Ro/SS-A	9 (81,8)	10 (90,9)	49 (94,2)	0,243
Anti-La/SS-B	5 (45,5)	7 (63,6)	25 (48,1)	0,636
Fator reumatoide	7 (63,6)	6 (54,5)	32 (61,5)	0,933
Parâmetros glandulares				
ESSPRI	6,1 ± 2,5	5,7 ± 2,2	5,4 ± 2,6	0,621
Secura	7,0 (5,0 – 8,8)	7,0 (7,0 – 7,0)	6,0 (5,0 – 8,0)	0,421
Fadiga	8,0 (4,3 – 10,0)	6,0 (3,3 – 7,5)	6,0 (2,0 – 8,0)	0,210
Dor	4,0 (3,3 – 6,8)	5,0 (2,0 – 6,0)	5,0 (2,0 – 8,0)	0,888
Fluxo salivar (mL/min)				
Não estimulado	0,1 (0,0 – 0,3)	0,1 (0,0 – 0,1)	0,1 (0,0 – 0,3)	0,904
Estimulado	0,5 (0,1 – 0,9)	0,2 (0,1 – 0,7)	0,4 (0,1 – 0,8)	0,723
Teste de Schirmer (mm)				
Olho direito	5,0 (4,0 – 11,5)	5,0 (1,5 – 25,0)	3,0 (0,5 – 11,0)	0,667
Olho esquerdo	8,0 (4,4 – 15,8)	4,0 (2,0 – 18,0)	4,0 (1,0 – 10,5)	0,620
XI	42,0 (37,5 – 49,0)	41,0 (26,8 – 44,3)	40,5 (30,5 – 45,0)	0,539
OSDI	55,6 (12,5 – 73,3)	37,5 (16,8 – 62,2)	38,5 (14,3 – 60,4)	0,827
Parâmetros sistêmicos				
ESSDAI	1,0 (0,3 – 2,0)	1,0 (0 – 1,8)	1,0 (0 – 4,0)	0,399
IgG (mg/dL)	1.511,0 (1.342,3 – 2.400,0)	1.736,0 (1.348,8 – 2.433,0)	1.516,5 (1.235,5 – 2.020,0)	0,532
VHS (mm/h)	13,0 (4,0 – 33,5)	14,0 (8,5 – 73,0)	13,0 (6,0 – 28,0)	0,575
PCR (mg/L)	1,6 (1,2 – 3,0)	1,0 (0,4 – 3,2)	1,8 (0,8 – 3,8)	0,491
SSDDI	1,0 (1,0 – 2,8)	1,0 (1,0 – 3,8)	2,0 (1,0 – 3,0)	0,465

¹ Continua na próxima página...

	Grupo não aderente HCQ ^a < 200 ng/mL n= 11	Grupo com níveis subterapêuticos HCQ ^a 200 – 499 ng/mL n= 11	Grupo aderente HCQ ^a ≥ 500 ng/mL n= 52	P
Tratamentos anteriores				
Prednisona	11 (100)	9 (81,8)	40 (76,9)	0,244
Imunossuppressores				
Metotrexato	5 (45,5)	4 (36,4)	16 (30,8)	0,599
Leflunomida	0 (0)	0 (0)	2 (3,8)	0,999
Azatioprina	5 (45,5)	7 (63,6)	21 (40,4)	0,343
Micofenolato mofetil	1 (9,1)	0 (0)	7 (13,5)	0,530
Ciclosporina	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	0,999
Ciclofosfamida	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (1,9)	0,209
Agentes biológicos				
Rituximabe	2 (18,2)	1 (9,1)	5 (9,6)	0,836
Abatacept	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Comorbidades				
Hipertensão	2 (18,9)	3 (27,3)	14 (26,9)	0,844
Dislipidemia	1 (9,1)	3 (27,3)	10 (19,2)	0,525
Diabetes	0 (0)	0 (0)	3 (5,8)	0,999
Obesidade	3 (27,3)	3 (27,3)	15 (28,8)	1,000
Hipotireoidismo	3 (27,3)	2 (18,2)	15 (28,8)	0,849

Os dados são expressos em n (%), média ± desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil 25^o – 75^o).

^aNíveis sanguíneos de HCQ. A não adesão grave foi definida como níveis sanguíneos de HCQ < 200 ng/mL (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2018). A faixa de níveis sanguíneos de HCQ de 500 a 2.000 ng/mL foi considerada como terapêutica (Durcan *et al.*, 2015; Cunha *et al.*, 2018; Kang *et al.*, 2023).

^bClasses socioeconômicas segundo a Classificação Socioeconômica da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (*Brazilian Association of Research Companies*, 2018).

^cPoliatralgia/artrite.

^dBronquiolite e/ou doença intersticial pulmonar.

DSj= doença de Sjögren, ESSDAI= *EULAR (European League Against Rheumatism) Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*, ESSPRI= *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*, HCQ= hidroxicloroquina, IgG= imunoglobulina G, OSDI= *Ocular Surface Disease Index*, SNC= sistema nervoso central, SNP= sistema nervoso periférico, SSDDI= *Sjögren's Syndrome Disease Damage Index*, XI= *Xerostomia Inventory*.

Tabela II. Análise comparativa dos três grupos de pacientes com DSj quanto ao tratamento com HCQ, adesão medicamentosa e níveis sanguíneos do fármaco

	Grupo não aderente	Grupo com níveis subterapêuticos	Grupo aderente	P
	HCQ ^a < 200 ng/mL	HCQ ^a 200 – 499 ng/mL	HCQ ^a ≥ 500 ng/mL	
	n= 11	n= 11	n= 52	
HCQ				
Dose, mg/kg/dia ^b	4,7 ± 0,3	4,8 ± 0,4	4,9 ± 0,4	0,619
Duração, anos	1,0 (1,0 – 2,0)	4,0 (2,3 – 8,8)	3,0 (1,0 – 7,0)	0,031*
IMC (kg/m ²)	27,0 ± 5,0	27,1 ± 6,4	27,6 ± 4,8	0,922
Adesão				
RF- não aderente	0 (0)	0 (0)	2 (3,9)	0,999
MAT- não aderente	9 (81,8)	7 (63,6)	24 (46,2)	0,076
Níveis- sangue				
HCQ, ng/mL	69,5 (25,0 – 92,3)	375,5 (273,5 – 456,2)	1.109,4 (747,3 – 1.544,9)	<0,001
DHCQ, ng/mL	25,0 (25,0 – 70,1)	112,9 (64,5 – 192,4)	292,8 (205,3 – 394,6)	<0,001
BDCQ, ng/mL	25,0 (25,0 – 87,4)	25,0 (25,0 – 97,1)	68,7 (39,6 – 100,8)	0,168
Uso atual				
Prednisona	5 (45,5)	3 (27,3)	15 (28,8)	0,499
Dose, mg/dia	5,0 (4,4 – 8,8)	20,0 (10,6 – 20,0)	5,0 (5,0 – 13,8)	0,219
Imunossuppressores				
Metotrexato	1 (9,1)	2 (18,2)	4 (7,7)	0,485
Leflunomida	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0,148
Azatioprina	3 (27,3)	4 (36,4)	12 (23,1)	0,545
Micofenolato	0 (0)	0 (0)	6 (11,5)	0,514
Ciclosporina	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	0,999
Ciclofosfamida	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Agentes biológicos				
Rituximabe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Abatacept	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0,148

Os dados são expressos em n (%), média ± desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil 25^o – 75^o).

^aNíveis sanguíneos de HCQ. A não adesão grave foi definida como níveis sanguíneos de HCQ < 200 ng/mL (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2018). A faixa de níveis sanguíneos de HCQ de 500 a 2.000 ng/mL foi considerada como terapêutica (Durcan *et al.*, 2015; Cunha *et al.*, 2018; Kang *et al.*, 2023).

^bDose pelo peso real.

*A duração do tratamento com HCQ foi menor no grupo não aderente do que naquele com níveis subterapêuticos ($P < 0,05$) e não houve diferença significativa em comparação aos pacientes do grupo aderente ($P \geq 0,05$).

BDCQ= bidesetilcloroquina, DHCQ= desetilhidroxicloroquina, DSj= doença de Sjögren, HCQ= hidroxicloroquina, MAT= Medida de Adesão aos Tratamentos, RF= refil de farmácia.

Tabela III. Correlações entre os níveis sanguíneos de HCQ com os seus metabolitos, instrumentos clínicos de adesão medicamentosa e parâmetros de doença glandulares e extraglandulares

		R	P
Níveis sanguíneos de HCQ	DHCQ – níveis sanguíneos	0,7882	<0,001
	BDCQ – níveis sanguíneos	0,2457	0,035
	Duração do uso da HCQ	-0,0146	0,902
	RF	-0,0605	0,609
	MAT	0,1726	0,141
	ESSPRI	-0,2355	0,043
	Secura	-0,2805	0,016
	Fadiga	-0,1955	0,095
	Dor	-0,0777	0,511
	XI	-0,1508	0,200
	OSDI	-0,0863	0,465
	Fluxo salivar		
	Não estimulado	0,1508	0,200
	Estimulado	0,1649	0,160
	Teste de Schirmer I		
	Olho direito	0,1428	0,225
	Olho esquerdo	0,0648	0,584
	ESSDAI	0,0447	0,705
	IgG	-0,0916	0,438
	Gamaglobulinas	-0,1262	0,284
SSDDI	0,0215	0,856	

r= coeficiente de correlação de Pearson.

BDCQ= bidesetilcloroquina, DHCQ= desetilhidroxicloroquina, DSj= doença de Sjögren, ESSDAI= *EULAR (European League Against Rheumatism) Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*, ESSPRI= *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*, HCQ= hidroxicloroquina, IgG= imunoglobulina G, MAT= Medida de Adesão aos Tratamentos, OSDI= *Ocular Surface Disease Index*, RF= retil de farmácia, SSDDI= *Sjögren's Syndrome Disease Damage Index*, XI= *Xerostomia Inventory*.

5. DISCUSSÃO

Nosso estudo fornece novas informações sobre a adesão medicamentosa à HCQ nos pacientes com DSj, com base no "padrão-ouro", que é a quantificação dos níveis sanguíneos desse medicamento por LC-MS/MS. Conforme os resultados dos níveis sanguíneos de HCQ, cerca de um terço dos pacientes com DSj apresentou não adesão grave (< 200 ng/mL) ou níveis subterapêuticos (200 – 499 ng/mL). Os instrumentos clínicos de adesão medicamentosa, o refil de farmácia e o questionário MAT, não identificaram com precisão esses casos.

Uma das vantagens do presente estudo é o tamanho da amostra de 74 pacientes com DSj, conforme os critérios de classificação mais recentes propostos pelo ACR e EULAR (Shiboski *et al.*, 2017). Além do que, foram incluídos somente pacientes com DSj em tratamento com uma dose estável de HCQ (4-5,5 mg/kg/dia, peso real) por pelo menos três meses antes da entrada do estudo (Pedrosa *et al.*, 2020). Esse é um aspecto relevante, uma vez que a dose diária de HCQ influencia a concentração sanguínea do medicamento (Mok *et al.*, 2016; Petri *et al.*, 2020), como foi demonstrado para pacientes com LES após redução da dose de 5 mg/kg/dia para 2,5 mg/kg/dia de peso real (Zanetti *et al.*, 2021). Estudos em animais e humanos demonstraram ainda que o estado de equilíbrio da concentração de HCQ nos diferentes tecidos e no plasma é atingido após três meses de tratamento (Browning, 2014). Além disso, a aplicação de critérios de exclusão rigorosos foi importante para evitar fatores de confusão devido a interações medicamentosas (McElney *et al.*, 1985; Munster *et al.*, 2002; Browning, 2014; Melles & Marmor, 2014; Jallouli *et al.*, 2015; Baburaj *et al.*, 2021), bem como infecções atuais, insuficiências hepática, cardíaca e renal grave (Raghoobar *et al.*, 1986; Schrezenmeier & Dörner, 2020).

Outro aspecto importante do nosso estudo foi a análise da adesão medicamentosa incluindo a quantificação dos níveis no sangue de HCQ através do método de HPLC, o qual tem sido utilizado em vários estudos com pacientes com LES (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2006; Durcan *et al.*, 2015; Jallouli *et al.*, 2015; Mok *et al.*, 2016; Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2018; Cunha *et al.*, 2018; Hachulla *et al.*, 2020; Pedrosa *et al.*, 2020; Petri *et al.*, 2020; Duarte *et al.*, 2021; Zanetti *et al.*, 2021). De

fato, o método LC-MS/MS, utilizado em nosso estudo, apresenta alta sensibilidade, sendo considerado como a ferramenta mais precisa para a bioanálise da HCQ (Chhonker *et al.*, 2018).

As concentrações sanguíneas de HCQ e DHCQ, seu principal metabólito ativo (Furst, 1996; Browning, 2014; Chhonker *et al.*, 2018), foram comparáveis aos observados por Eryavuz Onmaz *et al.*, em um estudo transversal recente usando LC-MS/MS em várias doenças reumáticas autoimunes, incluindo 43 pacientes com DSj (Eryavuz Onmaz *et al.*, 2021). Esses autores observaram também uma moderada correlação negativa entre os níveis de HCQ e os valores do ESSDAI (Eryavuz Onmaz *et al.*, 2021), o que não foi confirmado em nosso estudo. A possível explicação para essa discrepância são os diferentes graus de atividade sistêmica da doença verificados nas populações de ambos os estudos. De fato, a média do ESSDAI foi substancialmente mais elevada no estudo de Eryavuz Onmaz *et al.* ($6,30 \pm 3,82$), comparativamente aos valores muito baixos observados em nosso estudo [1 (0 – 3)], o que pode ter prejudicado a nossa avaliação quanto a tal aspecto, sendo assim uma limitação do presente estudo.

Em nosso estudo, estendemos as análises para vários outros parâmetros da doença além do ESSDAI. Contudo, nós não observamos diferenças significativas entre os três grupos de pacientes com DSj (não aderentes, com níveis subterapêuticos e aderentes) com relação aos diversos parâmetros glandulares e extraglandulares da doença, corroborando com os resultados do estudo JOQUER (Gottenberg *et al.*, 2014).

Por outro lado, encontramos correlações negativas fracas e significativas entre os níveis sanguíneos de HCQ e os valores do ESSPRI e também entre os níveis sanguíneos de HCQ e a escala visual de secura do ESSPRI. No entanto, tais resultados devem ser interpretados com muita cautela, pois o desenho transversal é uma limitação do estudo que impossibilita uma conclusão sobre a efetividade da HCQ na DSj. Todavia, nesse contexto, é interessante observar que uma reanálise do estudo JOQUER sugeriu que o subgrupo de pacientes com DSj e alta carga de sintomas pode ter benefícios do tratamento com a HCQ, com melhora no ESSPRI (Collins *et al.*, 2021). Reforçando esse achado, um recente estudo prospectivo randomizado controlado, mas sem uso de placebo, mostrou melhora no ESSPRI após 12 meses de uso da HCQ em pacientes com DSj e olho seco moderado a grave (Fang *et al.*, 2023).

Um estudo retrospectivo multicêntrico mostrou ainda que os agentes antimaláricos podem ser um fator de proteção contra o dano acumulado da DSj, especificamente no domínio pleuropulmonar (Hernández-Molina *et al.*, 2018). Um benefício adicional do uso prolongado da HCQ na DSj, a diminuição do risco de doença cardiovascular, foi demonstrado por um estudo de base populacional realizado em Taiwan (Yang *et al.*, 2020).

Resultados promissores foram ainda relatados no estudo RepurpSS-I, um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que analisou a combinação da HCQ com a leflunomida, tendo sido observada uma redução significativa nos valores do ESSDAI (van der Heijden *et al.*, 2020).

Os principais mecanismos de ação da HCQ envolvem a sua interferência na atividade lisossomal, na autofagia e na sinalização dos receptores *Toll-like*, culminando em diminuição da produção de citocinas e em modulação de moléculas coestimulantes (Schrezenmeier & Dörner, 2020). Além do mais, o tratamento dos pacientes com DSj com HCQ levou a uma diminuição na assinatura ao IFN em relação ao grupo placebo (Bodewes *et al.*, 2020).

O nosso estudo fornece dados novos sobre a adesão medicamentosa à HCQ nos pacientes com DSj, um aspecto relevante para a prática clínica e que não havia sido abordado em estudos anteriores (Eryavuz Onmaz *et al.*, 2021). De acordo com os níveis sanguíneos de HCQ, aproximadamente um terço dos nossos doentes com DSj apresentou não adesão grave (< 200 ng/mL) ou níveis subterapêuticos (200 – 499 ng/mL), sendo que tais faixas haviam sido descritas previamente para os pacientes com LES (Durcan *et al.*, 2015; Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2018; Cunha *et al.*, 2018; Kang *et al.*, 2023).

Em estudos que avaliaram a adesão à HCQ nos pacientes com LES, a frequência de não adesão grave (níveis sanguíneos de HCQ < 200 ng/mL) variou de 3,2% a 18,4%, sendo mais frequente naqueles com doença ativa (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2018; Hachulla *et al.*, 2020). Por outro lado, a abordagem da adesão medicamentosa através de questionários, como o *8-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8), revelaram que mais de um terço dos doentes com LES foram classificados como não aderentes (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2018; Hachulla *et al.*, 2020). Os coeficientes de correlação entre os níveis sanguíneos de HCQ e os resultados dos questionários, no entanto, foram fracos ou moderados (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2018; Hachulla *et al.*, 2020). Com respeito à análise da adesão

medicamentosa através do RF comparativamente aos níveis sanguíneos de HCQ, somente o segundo método foi preditivo de exacerbação da atividade do LES (Andrade Balbi *et al.*, 2022).

A não adesão grave no LES foi associada à idade mais jovem, ao desemprego (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2018) e ao IMC mais elevado (Pedrosa *et al.*, 2021). Esse último parâmetro foi semelhante entre os três grupos de pacientes com DSj e não pareceu ser a causa subjacente da baixa adesão no presente estudo. Fatores socioeconômicos e escolaridade também não foram associados à não adesão grave nos pacientes com DSj, provavelmente devido ao fato de nosso centro fornecer medicação gratuita para todos os pacientes. O único fator associado à não adesão grave foi uma duração menor do tratamento com HCQ comparativamente ao grupo com níveis subterapêuticos, o que, provavelmente, não foi relacionado ao estado de equilíbrio do fármaco, uma vez que todos os pacientes tiveram um mínimo de três meses de terapia antes da entrada no presente estudo (Browning, 2014; Pedrosa *et al.*, 2020).

Em conclusão, a quantificação dos níveis sanguíneos de HCQ é um método promissor para avaliar a adesão à medicação na DSj. Isso é especialmente importante, pois um terço dos pacientes apresentou níveis de não adesão/subterapêuticos e os instrumentos clínicos, RF e MAT, não identificaram tais doentes de forma confiável. Mais estudos prospectivos são necessários para determinar a relevância do monitoramento sanguíneo da HCQ na DSj.

6. CONCLUSÕES

- Este estudo fornece novos conhecimentos sobre a adesão medicamentosa à HCQ na DSj com base na quantificação dos níveis sanguíneos desse fármaco por LC-MS/MS, sendo que um terço dos pacientes com DSj apresentaram não adesão grave (< 200 ng/mL) ou níveis subterapêuticos (200 – 499 ng/mL).
- O refil de farmácia e o questionário de Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT) não identificaram com precisão esses casos.
- O monitoramento dos níveis sanguíneos da HCQ parece ser uma ferramenta valiosa para avaliar a adesão ao tratamento na DSj. Mais estudos prospectivos são necessários para determinar seu impacto no seguimento dos pacientes.

REFERÊNCIAS

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*. 2014; 218 (4): 797-805.

Andrade Balbi V, Artur Silva C, Nascimento Pedrosa T, Maria Rodrigues Pereira R, Maria de Arruda Campos L, Pires Leon E, et al. Hydroxychloroquine blood levels predicts flare in childhood-onset lupus nephritis. *Lupus*. 2022; 31 (1): 97-104.

Baburaj G, Thomas L, Rao M. Potential drug interactions of repurposed COVID-19 drugs with lung cancer pharmacotherapies. *Arch Med Res*. 2021; 52 (3): 261-9.

Baer AN. Diagnosis and classification of Sjögren's disease - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-classification-of-sjogrens-disease>. Acessado em 06/09/2023.

Bodewes ILA, Gottenberg JE, van Helden-Meeuwsen CG, Mariette X, Versnel MA. Hydroxychloroquine treatment downregulates systemic interferon activation in primary Sjögren's syndrome in the JOQUER randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (1): 107-111.

Brazilian Association of Research Companies, ABEP, 2016. <http://www.abep.org/>. Accessed April, 2018.

Brito-Zerón P, Retamozo S, Kostov B, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open*. 2019; 5 (2): e001064.

Browning DJ. Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy. 2014 Apr 4: 35-63.

Burbelo PD, Ambatipudi K, Alevizos I. Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: what do the genes tell us about disease pathogenesis? *Autoimmun Rev.* 2014; 13 (7): 756-61.

Cabral AC, Moura-Ramos M, Castel-Branco M, Caramona M, Fernandez-Llimos F, Figueiredo IV. Influence of the mode of administration on the results of medication adherence questionnaires. *J Eval Clin Pract.* 2017; 23 (6): 1252-7.

Cankaya H, Alpöz E, Karabulut G, Güneri P, Boyacioglu H, Kabasakal Y. Effects of hydroxychloroquine on salivary flow rates and oral complaints of Sjögren patients: a prospective sample study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110 (1): 62-7.

Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69 (4): 517-27.

Chen MH, Chen CK, Chou HP, Chen MH, Tsai CY, Chang DM. Rituximabe therapy in primary Sjögren's syndrome with interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34 (6): 1077-84.

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.* 2018; 1072: 320-7.

Chivasso C, Sarrand J, Perret J, Delporte C, Soyfoo MS. The involvement of innate and adaptive immunity in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (2): 658.

Collins A, Lendrem D, Wason J, Tarn J, Howard-Tripp N, Bodewes I, et al. Revisiting the JOQUER trial: stratification of primary Sjögren's syndrome and the clinical and interferon response to hydroxychloroquine. *Rheumatol Int.* 2021; 41 (9): 1593-1600.

Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (10): 3284-90.

Costedoat-Chalumeau N, Houssiau F, Izmirly P, Le Guern V, 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.* 2018; 103 (6): 1074-82.

Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev.* 2012; 11 (4): 281-7.

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.* 2018; 33 (9): 1604-10.

da Mata AD, da Silva Marques DN, Freitas FM, de Almeida Rato Amaral JP, Trindade RT, Barcelos FA, et al. Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory. *Oral Dis.* 2012; 18 (3): 293-8.

Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicologia Saúde & Doenças.* 2001; 2 (2): 81-100.

Duarte NJC, Kupa LVK, Ferreira-Filho JCR, Fontoura N, Chalom MY, Romano P, et al. UHPLC-MS/MS method for determination of hydroxychloroquine and its main metabolites in oral fluid and whole blood for therapeutic drug monitoring. *J Appl Lab Med.* 2021; 6 (4): 868-80.

Durcan L, Clarke WA, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine blood levels in systemic lupus erythematosus: clarifying dosing controversies and improving adherence. *J Rheumatol*. 2015; 42 (11): 2092-7.

Eryavuz Onmaz D, Tezcan D, Abusoglu S, Yilmaz S, Yerlikaya FH, Onmaz M, et al. Effects of hydroxychloroquine and its metabolites in patients with connective tissue diseases. *Inflammopharmacology*. 2021; 29 (6): 1795-805.

Fang W, Qingqing Z, Qihui L, Bing Z, Xinyue H, Jie X. Safety and efficacy of oral hydroxychloroquine in the treatment of ophthalmic disease associated with Sjögren's syndrome. *Altern Ther Health Med*. 2023; 2023 Sep 8: AT9009. [Epub ahead of print.]

Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus*. 1996; Suppl 1: S31-6.

Fox RI, Fox CM, McCoy SS. Emerging treatment for Sjögren's disease: a review of recent phase II and III trials. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2023; 28 (2): 107-20.

Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*. 1996; 5 Suppl 1: S11-5.

Garg S, Unnithan R, Hansen KE, Costedoat-Chalumeau N, Bartels CM. Clinical significance of monitoring hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73 (5): 707-16.

Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312 (3): 249-58.

Hachulla E, Le Gouellec N, Launay D, Balquet MH, Maillard H, Azar R, et al. Adherence to hydroxychloroquine in patients with systemic lupus: contrasting results and weak correlation between assessment tools. *Joint Bone Spine*. 2020; 87 (6): 603-10.

Hernández-Molina G, Valim V, Secco A, Atisha-Fregoso Y, Guerra E, Adrover M, et al. Do antimalarials protect against damage accrual in primary Sjögren's syndrome? Results from a Latin-American retrospective cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36 Suppl 112 (3): 182-5.

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*. 2015; 67 (8): 2176-84.

Kang JH, Choi SE, Park DJ, Lee SS. Subtherapeutic hydroxychloroquine concentration is associated with increased disease activity and greater organ damage in lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2023; 19:kead306.

Konttinen YT, Stegajev V, Al-Samadi A, Porola P, Hietanen J, Ainola M. Sjögren's syndrome and extragonadal sex steroid formation: a clue to a better disease control? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 145: 237-44.

Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52 (5): 360-4.

Letaief H, Lukas C, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Combe B, Morel J. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sjögren's syndrome: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018; 85 (1): 15-22.

Li Y, Zhang K, Chen H, Sun F, Xu J, Wu Z, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11.23. *Nat Genet*. 2013; 45 (11): 1361-5.

Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Antimalarials in Sjögren's syndrome - the Greek experience. *Lupus*. 1996; 5 Suppl 1: S28-30.

Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 378 (10): 931-9.

Martins VAO, Floriano TF, Leon EP, Villamarín LEB, Deveza GBH, Aikawa NE, et al. Primary dental care treatment in primary Sjögren's syndrome: a possible role in improving salivary flow rate. *Clin Exp Rheumatol*. 2022; 40 (12): 2258-67.

McCoy SS, Sampene E, Baer AN. Association of Sjögren's syndrome with reduced lifetime sex hormone exposure: a case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (9): 1315-22.

McElnay JC, Sidahmed AM, D'Arcy PF, McQuade RD. Chloroquine-digoxin interaction. *Int J Pharm*. 1985; 26: 267-74.

Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, Larroche C, Leone J, Gombert B, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjögren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (1): 84-7.

Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132 (12): 1453-60.

Mok CC, Penn HJ, Chan KL, Tse SM, Langman LJ, Jannetto PJ. Hydroxychloroquine serum concentrations and flares of systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68 (9): 1295-302.

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 (6): 1460-9.

Nocturne G, Pontarini E, Bombardieri M, Mariette X. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60 (8): 3513-21.

Paganotti MA, Valim V, Serrano ÉV, Miyamoto ST, Giovelli RA, Santos MCLFS. Validation and psychometric properties of the EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) into Brazilian Portuguese. *Rev Bras Reumatol.* 2015; 55 (5): 439-45.

Pan M, Jin R, Dai Y, Gao B, Liu Y, Peng X, et al. The presumable effects of hydroxychloroquine and its metabolites in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol.* 2023; 126: 111269.

Pasoto SG. Contribuição para o estudo da síndrome de Sjögren primária [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Pasoto SG, Adriano de Oliveira Martins V, Bonfa E. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: links and risks. *Open Access Rheumatol.* 2019; 11: 33-45.

Pasoto SG, Natalino RR, Chakkour HP, Viana V dos S, Bueno C, Leon EP, et al. EBV reactivation serological profile in primary Sjögren's syndrome: an underlying trigger of active articular involvement? *Rheumatol Int.* 2013; 33 (5): 1149-57.

Pasoto SG, Ribeiro AC, Bonfa E. Update on infections and vaccinations in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2014; 26 (5): 528-37.

Pedrosa T, Kupa LVK, Pasoto SG, Aikawa NE, Borba EF, Duarte NJ, et al. The influence of obesity on hydroxychloroquine blood levels in lupus nephritis patients. *Lupus.* 2021; 30 (4): 554-9.

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.* 2020; 29 (6): 560-8.

Petri M, Elkhalifa M, Li J, Magder LS, Goldman DW. Hydroxychloroquine blood levels predict hydroxychloroquine retinopathy. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (3): 448-53.

Prigol AM, Tenório MB, Matschinske R, Gehlen ML, Skare T. Tradução e validação do índice da doença da superfície ocular para a língua portuguesa [Translation and validation of ocular surface disease index to Portuguese]. *Arq Bras Oftalmol.* 2012; 75 (1): 24-8. Portuguese.

Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (11): 1983-9.

Raghoobar M, Peeters PA, van den Berg WB, van Ginneken CA. Mechanisms of cell association of chloroquine to leucocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986; 238 (1): 302-6.

Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (1): 3-18.

Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, Witte T. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48 (7): 796-9.

Ritter J, Chen Y, Stefanski AL, Dörner T. Current and future treatment in primary Sjögren's syndrome - a still challenging development. *Joint Bone Spine.* 2022; 89 (6): 105406.

Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118 (5): 615-21.

Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (3): 155-66.

Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (6): 1103-9.

Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (6): 968-72.

Serrano EV, Valim V, Miyamoto ST, Giovelli RA, Paganotti MA, Cadê NV. Transcultural adaptation of the "EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)" into Brazilian Portuguese. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53 (6): 483-93.

Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (1): 9-16.

Souza FB, Porfírio GJ, Andriolo BN, Albuquerque JV, Trevisani VF. Rituximab effectiveness and safety for treating primary Sjögren's syndrome (pSS): systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0150749.

Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health*. 1999; 16 (1): 12-7.

Ting TV, Kudalkar D, Nelson S, Cortina S, Pendl J, Budhani S, et al. Usefulness of cellular text messaging for improving adherence among adolescents and young adults with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2012; 39 (1): 174-9.

Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis*. 1999; 58 (4): 253-6.

Trevisani VFM, Pasoto SG, Fernandes MLMS, Lopes MLL, de Magalhães Souza Fialho SC, Pinheiro AC, et al. Recommendations from the Brazilian Society of

Rheumatology for the diagnosis of Sjögren's syndrome (Part I): glandular manifestations (systematic review). *Adv Rheumatol*. 2019; 59 (1): 58.

Valim V, Trevisani VF, Pasoto SG, Serrano EV, Ribeiro SL, Fidelix TS, et al. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2015; 55 (5): 446-57.

van der Heijden EHM, Blokland SLM, Hillen MR, Lopes APP, van Vliet-Moret FM, Rosenberg AJWP, et al. Leflunomide–hydroxychloroquine combination therapy in patients with primary Sjögren's syndrome (RepurpSS-I): a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2:e260-e269.

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61 (6): 554-8.

Vitali C, Palombi G, Baldini C, Benucci M, Bombardiere S, Covelli M, et al. Sjögren's syndrome disease damage index and disease activity index. Scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (7): 2223-31.

Wang X, Zhang T, Guo Z, Pu J, Riaz F, Feng R, et al. The efficiency of hydroxychloroquine for the treatment of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 693796.

Yang DH, Wang YH, Pan LF, Wei JC. Cardiovascular protection of hydroxychloroquine in patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Med*. 2020; 9 (11): 3469.

Yavuz S, Asfuroğlu E, Bicakcigil M, Toker E. Hydroxychloroquine improves dry eye symptoms of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2011; 31 (8): 1045-9.

Zanetti CB, Pedrosa T, Kupa LVK, 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*. 2021; 40 (7): 2745-51.

ANEXO



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

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: 11

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: 4.098.337

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda para inclusão do subprojeto "ANÁLISE DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE HIDROXICLOROQUINA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA E SUA POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM A ATIVIDADE DE DOENÇA" ao projeto aprovado "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. Os pesquisadores apresentam como proposta um estudo observacional envolvendo pacientes com síndrome de Sjögren primária já em uso de hidroxicloroquina para o seu tratamento. O projeto de doutorado está relacionado ao estudo já aprovado e apresenta metodologia pertinente aos objetivos do projeto.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo dos pesquisadores será avaliar em pacientes com síndrome de Sjögren primária recebendo hidroxicloroquina como parte de seu tratamento, os níveis sanguíneos de hidroxicloroquina, aderência e possível correlação dos níveis sanguíneos com a atividade da doença.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MÉDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 4.098.337

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo será observacional, não traz riscos para o sujeito da pesquisa

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de grande valia na especialidade clínica em que se insere.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O novo TCLE está adequado para o desenvolvimento do estudo

Recomendações:

Recomendamos sua aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

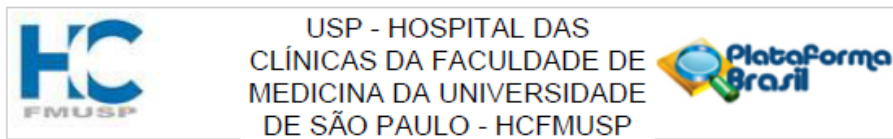
Considerações Finais a critério do CEP:

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.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1573265_E10.pdf	15/06/2020 11:20:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	VERSAOFINALcorrigidaTCLESUBPROJETOHCQSQSJOGREN080620.docx	15/06/2020 11:18:36	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	FORMULARIOSUBMISSAODEEMENDAS080620202.pdf	08/06/2020 14:49:37	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CartaJustificativaEmendaSubprojetoHCQnaSSp08062020.pdf	08/06/2020 14:48:58	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	VERSAOFINALSUBPROJETONiveisdeHCQnaSdSjogren080620.doc	08/06/2020 14:47:38	ELOISA SILVA DUTRA DE	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.098.337

Investigador	VERSAOFINALSUBPROJETONiveisde HCQnaSdSjogren080620.doc	08/06/2020 14:47:38	OLIVEIRA BONFA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoAssinada_2a_emenda.pdf	27/01/2017 17:30:13	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 19 de Junho de 2020

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

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)28

