

JULIANA D'AGOSTINO GENNARI

**Eficácia da N-acetilcisteína no tratamento
dos sintomas de secura da doença de Sjögren:
estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo**

São Paulo

2025

JULIANA D'AGOSTINO GENNARI

**Eficácia da N-acetilcisteína no tratamento
dos sintomas de secura da doença de Sjögren:
estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo**

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

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Gennari, Juliana D'Agostino

Eficácia da N-acetilcisteína no tratamento dos sintomas de
secura da doença de Sjögren : estudo clínico randomizado,
duplo-cego, controlado por placebo / Juliana D'Agostino
Gennari; Sandra Gofinet Pasoto, orientador. -- São Paulo, 2025.

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

1. Síndrome de Sjogren 2. Xerostomia 3. Xeroftalmia 4. N-
acetilcisteína 5. Estresse oxidativo I.Pasoto, Sandra Gofinet,
orient. II.Título

USP/FM/DBD-057/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Dedico esta tese a minha família. Aos meus pais, Anna Maria e César; ao meu irmão, Thiago; e, finalmente, a todos aqueles que de alguma forma me incentivaram nessa trajetória.

Obrigada pelo apoio constante, compreensão, palavras e carinho.

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

Agradecimentos

Primeiramente, sou grata a Deus, por sempre me guiar de acordo com a sua vontade, me dar força e resiliência para atravessar todos os percalços desta trajetória.

Meu profundo agradecimento à Prof^a. Dr^a. Sandra Gofinet Pasoto, pela disponibilidade incondicional durante todo o desenvolvimento do trabalho, como orientadora, amiga e parceira. Dra. Sandra, muito obrigada por estar sempre presente em cada uma das fases deste caminho, além do conhecimento transmitido, paciência e apoio incondicionais que foram fundamentais para o processo de elaboração desta tese de Doutorado.

Também agradeço à Prof^a. Dr^a. Eloisa S. D. O. Bonfá, pelo privilégio de participar do seu projeto temático, além de ser um grande exemplo e inspiração dentro da Reumatologia.

Ao Prof. Dr. Clovis A. A. Silva, à Dr^a. Nádia Emi Aikawa e ao Léonard V. K. Kupa, pela contribuição e parceria em cada etapa da elaboração deste trabalho.

Às funcionárias do Laboratório de Investigação Médica – 17 (LIM-17), especialmente a Elaine P. Leon, obrigada por toda ajuda e empenho durante os anos de convivência.

Agradeço aos alunos de iniciação científica, Carolina T. Ribeiro e Giordano B. H. Deveza, por todo o apoio, dedicação e disponibilidade durante o desenvolvimento do trabalho.

Ao Dr. Victor A. O. Martins, por toda ajuda, amizade, interesse, carinho e persistência na elaboração desta tese de Doutorado. Também agradeço à Dra. Lissiane K. N. Guedes pela realização dos exames de ultrassonografia.

A todos os amigos que vieram e se mantiveram presentes neste marco da minha vida, em especial à Lorena B. Villamarín. O incentivo, apoio, amizade e suporte de todos foram fundamentais nesta trajetória.

Agradeço a todos os meus colegas médicos que, de alguma forma, contribuíram e me incentivaram durante todo o caminho.

Enfatizo a minha eterna gratidão aos meus familiares, em especial aos meus pais e ao meu irmão, que com amor, compreensão e apoio incondicionais, me fizeram chegar até este momento tão importante da minha vida.

Também agradeço aos pacientes do Ambulatório de Doença de Sjögren do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, que trabalhos como este possam contribuir para uma melhor assistência e cuidado a todos.

Agradecimento Especial

À **FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo)**, por ter possibilitado a realização deste estudo – processo nº 2015/03756-4 – projeto temático coordenado pela Prof^a. Dr^a. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelas bolsas de produtividade em pesquisa (nº 303116/2022-6 para Prof^a. Dr^a. Sandra Gofinet Pasoto e nº 305242/2019-9 para Prof^a. Dr^a. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá).

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

Gennari JD. Eficácia da N-acetilcisteína no tratamento dos sintomas de secura da doença de Sjögren: estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Introdução/objetivos: A N-acetilcisteína (NAC) é utilizada para o alívio dos sintomas de secura na doença de Sjögren (DSj) com base em escassas e limitadas evidências. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da NAC no alívio dos sintomas de secura na DSj. **Métodos:** Neste estudo duplo-cego controlado por placebo, 60 mulheres adultas com DSj (com baixo índice de atividade sistêmica da doença) foram randomizadas para receber NAC (1.200 mg/dia por via oral) ou placebo. À entrada no estudo (dia zero – D0), com 30 dias (D30) e com 90 dias (D90), todos os participantes foram submetidos às seguintes avaliações: ESSPRI [*European League Against Rheumatism (EULAR) Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*], OSDI (*Ocular Surface Disease Index*), XI (*Xerostomia Inventory*), LCQ (*Leicester Cough Questionnaire*), fluxo salivar não estimulado e estimulado, teste de Schirmer I e dosagem dos níveis plasmáticos de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (do inglês *thiobarbituric acid reactive substances*), glutatona e NAC. **Resultados:** À inclusão no estudo, ambos os grupos foram semelhantes quanto à idade, etnia, duração da doença, ESSPRI, OSDI, XI, bem como quanto aos resultados dos fluxos salivares não estimulado e estimulado, teste de Schirmer I e tratamentos tópicos/sistêmicos ($P > 0,05$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos NAC e placebo no D30 e D90 em relação ao ESSPRI, OSDI, XI, LCQ, teste de Schirmer I, fluxo salivar estimulado e tratamentos tópicos e sistêmicos ($P > 0,05$). O fluxo salivar não estimulado foi significativamente maior no grupo placebo no D90 ($P = 0,018$). As concentrações sanguíneas de NAC foram significativamente maiores no grupo NAC no D30 ($P = 0,018$) e no D90 ($P < 0,001$), porém não foram encontradas diferenças nos níveis de TBARS e glutatona. Análises adicionais mostraram uma diminuição no ESSPRI ($\Delta \geq 1$) no grupo NAC comparativamente ao grupo placebo no D30 ($P = 0,045$), resultado similar não foi observado no D90 ($P = 0,696$). **Conclusão:** A NAC é recomendada como uma terapia de resgate para o alívio dos sintomas de secura na DSj. No entanto, nosso bem delineado estudo fornece novas evidências que demonstram sua ineficácia para a melhora dos sintomas de secura e na redução do estresse oxidativo na DSj. *Clinicaltrials.gov* – NCT04793646.

Palavras-chave: Síndrome de Sjogren. Xerostomia. Xeroftalmia. N-acetilcisteína. Estresse oxidativo.

ABSTRACT

Gennari JD. Efficacy of N-acetylcysteine for treating dryness symptoms of Sjögren's disease: randomised placebo-controlled double-blind clinical study [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2025.

Introduction/Objectives: N-acetylcysteine (NAC) is used to alleviate dryness symptoms of Sjögren's disease (SjD) based on few and bounded data. The goal of the present study was to evaluate the NAC's efficacy in improvement sicca symptoms in SjD. **Methods:** In the present double-blind, placebo-controlled study, 60 adult women with SjD (presenting low systemic disease activity) were randomized to receive NAC (orally – 1,200 mg/day) or placebo. At inclusion (day zero – D0), at 30 days (D30), and at 90 days (D90), all patients underwent the following assessments: ESSPRI [European League Against Rheumatism (EULAR) Sjögren's Syndrome Patient Reported Index], OSDI (Ocular Surface Disease Index), XI (Xerostomia Inventory), LCQ (Leicester Cough Questionnaire), non-stimulated/stimulated salivary flow rates, Schirmer's I test, and measurement of plasma concentrations of TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), as well as glutathione and NAC. **Results:** At study entry, both groups were similar in terms of ethnicity, age, duration of disease, values of ESSPRI, OSDI, XI, Schirmer's I test, unstimulated and stimulated salivary flow rates, as well as topical and systemic treatments ($P > 0.05$). At D30 and D90, significant differences on ESSPRI, OSDI, XI, LCQ, Schirmer's I test, stimulated salivary flow rate, and topical/systemic treatments were not observed between the groups NAC and placebo ($P > 0.05$). At D90, the non-stimulated salivary flow rate was higher in the placebo group ($P = 0.018$). At D30 and D90, NAC blood levels were higher in the treated group ($P = 0.018$ and $P < 0.001$, respectively), but no differences were observed in TBARS or glutathione concentrations. Additional analyses demonstrated a reduction in values of ESSPRI ($\Delta \geq 1$) in the treated group in comparison to the placebo group ($P = 0.045$) at D30, but no similar finding was observed at D90 ($P = 0.696$). **Conclusion:** NAC is suggested as a rescue therapy for the relief of dryness symptoms in SjD. Nevertheless, our well-designed study provides new data showing its ineffectiveness in relieving sicca symptoms and reducing oxidative stress in SjD. Clinicaltrials.gov – NCT04793646.

Keywords: Sjogren's syndrome. Xerostomia. Xeroftalmia. N-acetylcysteine. Oxidative stress.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Molécula da N-acetilcisteína (NAC).....	16
Figura 2. Fisiopatologia da doença de Sjögren (DSj).....	19
Figura 3. Efeitos ultraestruturais de LD50 de destruxina em uma larva de 9 dias de vida de <i>Spodoptera litura</i> após 24 horas de tratamento.....	21
Figura 4. Fluxograma do estudo.....	27
Figura 5. Níveis plasmáticos de NAC (ng/mL) à entrada no estudo (D0), com 30 dias (D30) e com 90 dias (D90) nos grupos NAC e placebo.....	39

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro I. Critérios do ACR e EULAR para a classificação da DSj.....	18
Quadro II. Estudos que analisaram diferentes EROS e antioxidantes na saliva e no sangue periférico em pacientes com doenças autoimunes.....	22
Tabela I. Dados no <i>baseline</i> (D0) nos grupos NAC e placebo.....	33
Tabela II. Análise comparativa dos parâmetros da doença entre os grupos NAC e placebo no D0, D30 e D90.....	35
Tabela III. Análise comparativa entre os grupos NAC e placebo quanto à aderência, níveis plasmáticos de NAC e estresse oxidativo no D0, D30 e D90.....	38
Tabela IV. Análise comparativa dos eventos adversos entre os grupos NAC e placebo no D0, D30 e D90.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4HNE:	4-hidroxi-2-nonenal (do inglês: <i>4-hydroxy-2-nonenal</i>)
8-OHdG:	8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (do inglês: <i>8-hydroxy-2'-deoxyguanosine</i>)
ABEP:	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
AOPP:	Produtos proteicos de oxidação avançada (do inglês: <i>advanced oxidation protein products</i>)
ANOVA:	Do inglês: <i>analysis of variance</i>
AR:	Artrite reumatoide
BAFF:	<i>B-cell activating factor</i>
CAPPesq:	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAT:	Catalase
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COVID-19:	Doença por coronavírus 2019
DPOC:	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSj:	Doença de Sjögren
EDTA:	Do inglês: <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EROS:	Espécies reativas de oxigênio
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
FSE:	Fluxo salivar estimulado
FSNE:	Fluxo salivar não estimulado
GSH:	Glutathione (do inglês: <i>glutathione</i>)
GSH-Px:	Glutathione peroxidase (do inglês: <i>glutathione peroxidase</i>)
GSTT1:	Glutathione S-transferase teta 1 (do inglês: <i>glutathione S-transferase theta 1</i>)
HCFMUSP:	Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo
HCQ:	Hidroxicloroquina

HEL:	Hexanoil-lisina (do inglês: <i>N-epsilon-hexanoyl-lysine</i>)
HIV:	Vírus da imunodeficiência humana
IFN:	Interferon
IFN α/γ :	<i>Interferon alfa/gama</i>
IgG4:	Imunoglobulina G4
IL-1:	Interleucina 1
IL-4:	Interleucina 4
IL-12:	Interleucina 12
IL-17:	Interleucina 17
LCQ:	<i>Leicester Cough Questionnaire</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
LD50:	Micotoxina "destruxina" na dosagem 0,147 $\mu\text{g/g}$ bwt
LT- α :	Linfotoxina alfa
LT- β :	Linfotoxina beta
MAPKs:	Proteínas cinases ativadas por mitógenos (do inglês: <i>mitogen-activated protein kinases</i>)
MDA:	Malondialdeído (do inglês: <i>malondialdehyde</i>)
MET:	Microscopia eletrônica de transmissão
MPO:	Mieloperoxidase (do inglês: <i>myeloperoxidase</i>)
NAC:	N-acetilcisteína
NF-kB:	<i>Nuclear factor kB</i>
NK:	<i>Natural killer</i>
NO:	Óxido nítrico (do inglês: <i>nitric oxide</i>)
OMERACT:	<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
OSDI:	<i>Ocular Surface Disease Index</i>
PC:	Proteínas carboniladas (do inglês: <i>protein carbonyls</i>)
SF-36:	Questionário de qualidade de vida (<i>Short-Form 36</i>)
SH:	Grupo tiol
SjD:	<i>Sjögren's disease</i>
SOD:	Superóxido dismutase (do inglês: <i>superoxide dismutase</i>)
STAT4:	<i>Signal transducer and activator of transcription 4</i>

TBARS:	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (do inglês: <i>thiobarbituric acid reactive substances</i>)
TCLE:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Tfh:	Células T auxiliares foliculares
TNF- α :	<i>tumor necrosis factor alpha</i>
Treg:	células T reguladoras
TRX:	tiorredoxina (do inglês: <i>thioredoxin</i>)
USGS:	ultrassonografia das glândulas salivares maiores
XI:	<i>Xerostomia Inventory</i>

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	16
2.	OBJETIVOS.....	24
3.	PACIENTES E MÉTODOS	
3.1.	Desenho do estudo.....	25
3.2.	Pacientes.....	25
3.3.	Critérios de inclusão.....	25
3.4.	Critérios de exclusão.....	26
3.5.	Recrutamento.....	26
3.6.	Aprovação ética, consentimento informado e registro do estudo.....	27
3.7.	Avaliação clínica.....	27
3.8.	Testes laboratoriais.....	28
3.9.	Avaliação do estresse oxidativo e dos níveis de NAC.....	28
3.10.	Ultrassonografia das glândulas salivares maiores.....	29
3.11.	Desfecho primário.....	29
3.12.	Desfecho secundário.....	29
3.14.	Aderência medicamentosa.....	30
3.15.	Análise estatística.....	30
4.	RESULTADOS.....	32
5.	DISCUSSÃO.....	42
6.	CONCLUSÕES.....;	46
7.	REFERÊNCIAS.....	47
8.	ANEXOS	
8.1	Autorização para reprodução da figura.....	56
8.2	Parecer da CAPPesq.....	57
8.3	Protocolo de pesquisa.....	61
8.4.	Comprovante de publicação do artigo científico.....	89

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A N-acetilcisteína (NAC), um precursor da cisteína, é um pró-fármaco com efeitos antioxidante, anti-inflamatório e mucolítico (Raghu *et al.*, 2021; Sahasrabudhe *et al.*, 2023).

De fato, são inúmeros os mecanismos que podem explicar os potenciais benefícios terapêuticos da NAC, como: ao romper as ligações de dissulfeto no muco, através do grupo tiol de sua molécula (-SH) (**Figura 1**), o tornando mais liquefeito; a eliminação direta ou indireta de moléculas oxidantes reativas; a formação de cisteína, aumentando a produção de glutathione que é um agente antioxidante; e na modulação das vias de sinalização da inflamação, como o fator nuclear *kappa* B (NF-kB, do inglês, *nuclear factor kB*) e nas proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPKs, do inglês, *mitogen-activated protein kinases*), reduzindo a liberação de citocinas inflamatórias, além de atuar na inibição da ação de células pró-inflamatórias como neutrófilos e macrófagos (Pedre *et al.*, 2021).

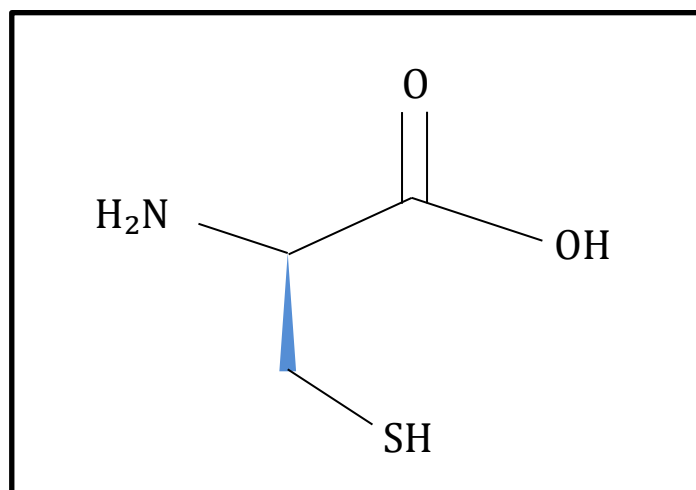


Figura 1. Molécula da N-acetilcisteína (NAC).

Assim, o potencial papel da NAC como tratamento adjuvante tem sido investigado em diversas condições clínicas e efeitos benéficos foram descritos na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Cazzola *et al.*, 2023), na doença renal crônica (Ye *et al.*, 2021), na sepse (Abelli *et al.*, 2022), na doença por coronavírus 2019 (COVID-19) (Alam *et al.*, 2023), entre outras.

Nesse contexto, a NAC também tem sido recomendada como terapia de resgate para aliviar os sintomas de secura nos pacientes com doença de Sjögren (DSj). Todavia, os trabalhos que apoiam o seu uso na prática clínica para os pacientes com DSj não têm um desenho adequado (Ramos-Casals *et al.*, 2020).

A DSj é uma doença inflamatória sistêmica crônica e imunomediada, com prevalência de 0,03% a 4,5% em diferentes países e que afeta predominantemente mulheres (9-20:1) com idade entre 40 e 60 anos (Patel & Shahane, 2014). A característica principal dessa doença é o envolvimento das glândulas salivares e lacrimais por um intenso processo inflamatório linfocítico direcionado às células epiteliais acinares e ductais, causando dano tecidual, disfunção glandular e sintomas de secura principalmente ocular e oral (Brito-Zéron *et al.*, 2023). Além disso, a DSj pode apresentar-se com um amplo espectro de envolvimento de órgãos e sistemas, incluindo um risco aumentado para o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin de células B, que pode levar a um curso mais grave da doença e maior mortalidade (Brito-Zéron *et al.*, 2023).

Avanços recentes buscaram reduzir o atraso no diagnóstico da DSj, incluindo a proposição dos critérios classificatórios de 2016 do ACR (*American College of Rheumatology*) e da EULAR (*European League Against Rheumatism*) (Shiboski *et al.*, 2017) (**Quadro I**). No entanto, na vida real, o manejo clínico dos pacientes é ainda muito desafiador, uma vez que a DSj é frequentemente diagnosticada em fases de disfunção glandular avançada, sendo que aproximadamente 90% dos pacientes apresentam sintomas de secura ao diagnóstico (Brito-Zéron *et al.*, 2017). É importante ressaltar que vários estudos demonstraram um impacto deletério da DSj na qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes, o qual tem sido associado à fadiga, dores nas articulações, secura ocular e oral, prurido pelo corpo, envolvimento pulmonar, distúrbios do sono, disfunção sexual, problemas psicológicos e redução da função física (Miyamoto *et al.*, 2021).

Quadro I. Critérios do ACR e EULAR para a classificação da DSj.

<u>Critérios de Inclusão</u>	Apresentar pelo menos um sintoma de secura ocular ou oral definidos conforme os critérios do Grupo do Consenso Americano-Europeu de 2002 ou Apresentar ao menos uma manifestação sistêmica definida conforme os domínios do ESSDAI (<i>EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index</i>)	
Item	Descrição	Pontuação
<i>Focus score</i> ≥ 1	Pontuação determinada pelo número de aglomerados com pelo menos 50 linfócitos/4 mm ² de área tecidual de glândulas salivares menores labiais	3
Presença do anticorpo anti-Ro (SS-A)		3
Pontuação do teste de coloração ocular	<i>Ocular Staining Score</i> com pontuação ≥ 5 ou pontuação ocular ≥ 4 (<i>van Bijsterveld score</i>), em ao menos um olho	1
Teste de Schirmer I: ≤ 5 mm em 5 min	Realizado através da inserção de papel de filtro na conjuntiva na pálpebra inferior e avaliando a quantidade de umidade no papel, em pelo menos 1 olho	1
Fluxo salivar total não estimulado ≤ 0,1/mL por min	Taxa de fluxo salivar coletado em pelo menos 5 min	1
Doença de Sjögren	Somatória dos pontos de cada item acima	≥ 4 pontos

Adaptado de: Shiboski *et al.*, 2017.

DSj: doença de Sjögren.

A fisiopatologia da DSj ainda não está totalmente compreendida (Bombardieri *et al.*, 2020), mas sabe-se que estão envolvidos fatores ambientais, genéticos, epigenéticos e imunológicos, sendo esses inicialmente relacionados ao envolvimento da via das células *natural killer* (NK) e do interferon (IFN) (Shimizu *et al.*, 2021). Além disso, a ativação persistente dos linfócitos B, a ação de células Th1 e Th7 e a formação de autoanticorpos [anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B)] atuam na progressão da doença (Chivasso *et al.*, 2021). As células epiteliais também possuem um papel importante no desenvolvimento da DSj, ao serem alvo e gatilho do processo autoimune relacionado a essa condição (Goules *et al.*, 2017) (**Figura 2**).

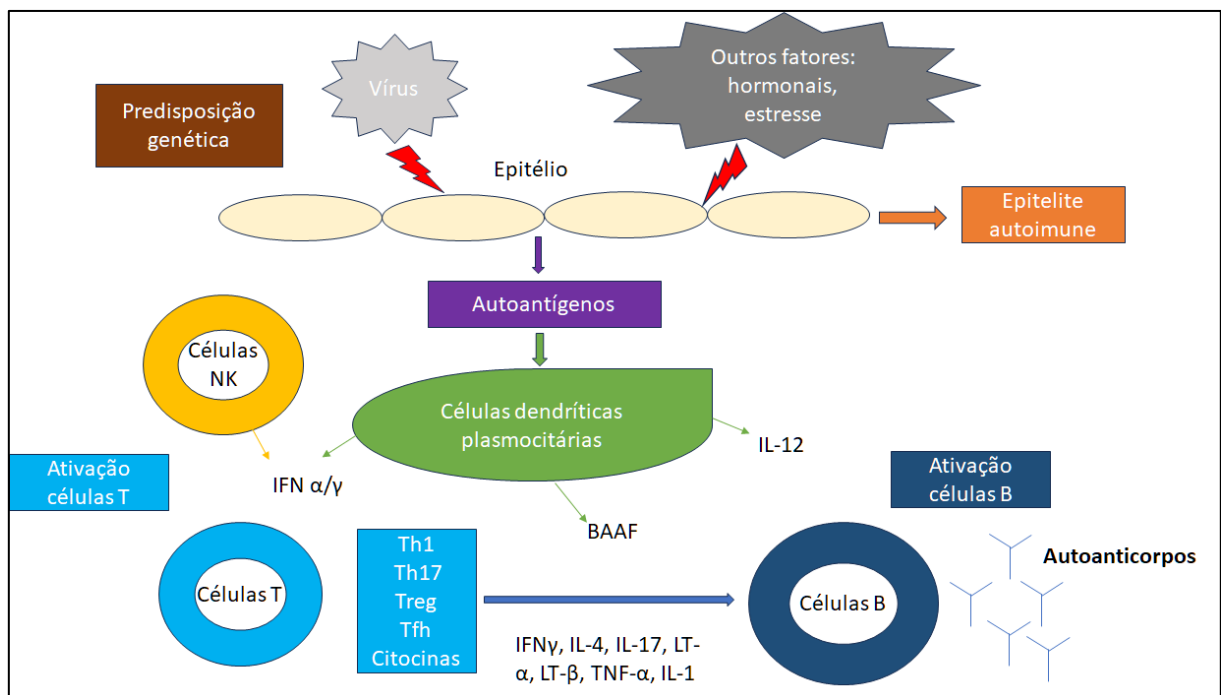


Figura 2. Fisiopatologia da doença de Sjögren (DSj).

BAFF: *B-cell activating factor*; células NK: células *natural killer*; IFN α/γ : interferon alfa/gama; IL-1: interleucina 1; IL-4: interleucina 4; IL-12: interleucina 12; IL-17: interleucina 17; LT- α : linfotóxina alfa; LT- β : linfotóxina beta; Tfh: células T auxiliares foliculares; TNF- α : *tumor necrosis factor alpha*; Treg: células T reguladoras.

Apesar do progresso substancial na compreensão da fisiopatologia da DSj, o tratamento das manifestações glandulares baseia-se principalmente no controle dos sintomas, utilizando-se lágrimas artificiais, substitutos da saliva e agonistas dos receptores muscarínicos administrados por via oral. De acordo com as recomendações do EULAR, a NAC (principalmente como um agente mucolítico, não

um sialagogo) é considerada uma terapia de resgate para pacientes que são intolerantes, ou que não respondem aos agonistas muscarínicos (Ramos-Casals *et al.*, 2020). Nesse aspecto, alguns benefícios foram descritos em um pequeno ensaio clínico randomizado e controlado por placebo da NAC (200 mg por via oral três vezes ao dia) na DSj (Walters *et al.*, 1986). Entretanto, esse estudo prévio apresenta várias limitações que impossibilitam uma conclusão definitiva sobre o papel da NAC no tratamento da DSj. Primeiramente, foi avaliada uma pequena amostra de 26 pacientes, para os quais não foram aplicados os critérios de classificação da doença (Walters *et al.*, 1986). Tal amostra foi também heterogênea, com a maioria dos pacientes [18/26 (69,2%)] com artrite reumatóide (AR) associada e apenas 8/26 (30,8%) com a DSj não associada a outras doenças reumáticas autoimunes (Walters *et al.*, 1986). O estudo mostrou efeitos positivos da NAC em comparação ao placebo para a melhora da dor e irritabilidade ocular, halitose e sede diurna, porém utilizando apenas um instrumento simples de perguntas para quantificar a resposta à terapia com a NAC (Walters *et al.*, 1986). De fato, os instrumentos amplamente aceitos para a avaliação dos sintomas e da atividade sistêmica dos pacientes com DSj não estavam disponíveis à época (Walters *et al.*, 1986). Outro aspecto limitante foi a curta duração do estudo de apenas quatro semanas. Além disso, o potencial impacto da NAC no estresse oxidativo na DSj não foi avaliado (Raghu *et al.*, 2021; Ye *et al.*, 2021; Abelli *et al.*, 2022; Alam *et al.*, 2023; Cazzola *et al.*, 2023; Sahasrabudhe *et al.*, 2023).

Nesse contexto, existem evidências de um papel do estresse oxidativo na fisiopatologia da DSj (Pagano *et al.*, 2013; Ibáñez-Cabellos *et al.*, 2023; Benchabane *et al.*, 2024). Adicionalmente, existem evidências dos efeitos estruturais promovidos por produtos do estresse oxidativo nas glândulas salivares em modelos animais (Sowjanya Sree *et al.*, 2008) **(Figura 3)**.

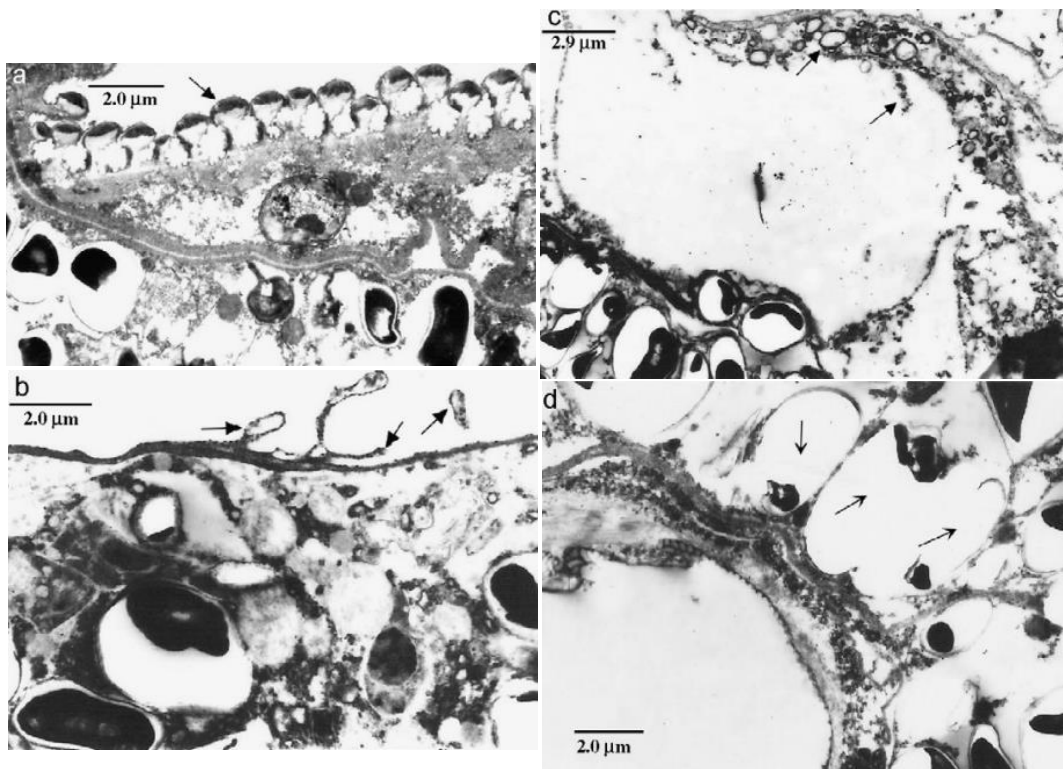


Figura 3. Efeitos ultraestruturais de LD50 de destruxina em uma larva de 9 dias de vida de *Spodoptera litura* após 24 horas de tratamento.

(a) Microscopia eletrônica de transmissão (MET) de glândulas salivares em larvas do grupo controle; setas apontam vilos intactos. (b) MET das glândulas salivares em larvas tratadas com destruxina. As setas apontam o dano progressivo dos vilos na superfície epitelial. (c) MET das glândulas salivares de larvas tratadas. Setas apontam vacuolização extensa nas células epiteliais e saída de componentes intracelulares como resultado do dano em membrana celular. (d) MET das glândulas salivares de larvas tratadas com destruxina. Setas apontam aumento do conteúdo intracelular, com presença de células túrgidas.

LD50: micotoxina "destruxina" na dosagem 0,147 $\mu\text{g/g}$ bwt.

Fonte: Sowjanya Sree *et al.*, 2008 [reproduzido com autorização (**Anexo 1**)].

De fato, foram detectados altos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROS) na saliva (Ryo *et al.*, 2006; Kurimoto *et al.*, 2007), no epitélio (Cejková *et al.*, 2008) e no sangue periférico (Ardesjö *et al.*, 2008; Cay *et al.*, 2012; Norheim *et al.*, 2012; Pagano *et al.*, 2013; Yilmaz *et al.*, 2021; Benchabane *et al.*, 2024) de pacientes com DSj (**Quadro II**).

Quadro II. Estudos que analisaram diferentes EROS e antioxidantes na saliva e no sangue periférico em paciente com doenças autoimunes.

	Ano	N	EROS na saliva	EROS no sangue periférico	Antioxidantes
Ryo <i>et al.</i>	2006	37	8-OHdG HEL	-	
Kurimoto <i>et al.</i>	2007	7	8-OHdG 4HNE Nitrotirosina	-	TRX
Cejkoyá <i>et al.</i>	2008		-	-	GSH-Px CAT SOD
Ardesjö <i>et al.</i>	2008	20	-	-	GSTT1
Cay <i>et al.</i>	2012	123	-	nitrotirosina	MPO GSH
Norheim <i>et al.</i>	2012	26		PC AOPP	
Yilmaz <i>et al.</i>	2021	137	-	bissulfeto	tiol total tiol nativo
Benchabane <i>et al.</i>	2024	53	-	NO MDA	GSH-Px CAT SOD

4HNE: 4-hidroxi-2-nonenal (do inglês: *4-hydroxy-2-nonenal*); 8-OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (do inglês: *8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*); AOPP: produtos proteicos de oxidação avançada (do inglês: *advanced oxidation protein products*); CAT: catalase; GSH: glutationa (do inglês: *glutathione*); GSH-Px: glutationa peroxidase (do inglês: *glutathione peroxidase*); GSTT1: glutationa S-transferase teta 1 (do inglês: *glutathione S-transferase theta 1*); HEL: hexanoil-lisina (do inglês: *N-epsilon-hexanoyl-lysine*); MDA: malondialdeído (do inglês: *malondialdehyde*); MPO: mieloperoxidase (do inglês: *myeloperoxidase*); NO: óxido nítrico (do inglês: *nitric oxide*); PC: proteínas carboniladas (do inglês: *protein carbonyls*); SOD: superóxido dismutase (do inglês: *superoxide dismutase*); TRX: tiorredoxina (do inglês: *thioredoxin*).

Apesar disso, a literatura mostra uma lacuna notável em relação aos benefícios potenciais do NAC oral no alívio sintomático da secura e na redução de EROS em pacientes com DSj.

Portanto, este ensaio clínico randomizado e duplo-cego controlado por placebo teve como objetivo analisar a eficácia do NAC para o alívio dos sintomas de secura ocular e oral em uma amostra homogênea de pacientes com DSj, com base não apenas nos critérios classificatórios (Shiboski *et al.*, 2017), mas também com baixo índice de atividade sistêmica da doença à inclusão no estudo (Seror *et al.*, 2010). Além disso, foram utilizados instrumentos validados e amplamente aceitos para mensurar

os sintomas de xeroftalmia e xerostomia na DSj (Thomson *et al.*, 1999; Schiffman *et al.*, 2000; Seror *et al.*, 2011; Ramos-Casals *et al.*, 2020) e os potenciais impactos da NAC sobre o estresse oxidativo também foram avaliados.

2. OBJETIVOS

Objetivo primário

Avaliar a possível melhora dos sintomas de xeroftalmia e xerostomia identificada pela redução no valor do *European League Against Rheumatism (EULAR) Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)* com 30 e 90 dias comparativamente à linha de base no grupo NAC *versus* grupo placebo (Seror *et al.*, 2011; Seror *et al.*, 2016).

Objetivos secundários

O estudo teve também como objetivo identificar a possível melhora da xerostomia por meio de uma diminuição dos valores do *Xerostomia Inventory (XI)* com 30 e 90 dias comparativamente à linha de base (Thomson *et al.*, 1999; da Mata *et al.*, 2012) no grupo NAC vs. placebo.

Outros objetivos secundários foram: avaliar a possível melhora dos seguintes índices e testes – OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) (Schiffman *et al.* 2000; Prigol *et al.*, 2012), LCQ (*Leicester Cough Questionnaire*) (French *et al.*, 2002; Felisbino *et al.*, 2014), SF-36 (*Short-Form 36*) (Ware *et al.*, 1992; Ciconelli *et al.*, 1999), fluxo salivar não estimulado (FSNE), fluxo salivar estimulado (FSE) (Kalk *et al.*, 2001) e teste de Schirmer I (Shiboski *et al.*, 2017), no grupo NAC vs. grupo placebo. Os marcadores do estresse oxidativo também foram avaliados.

3. PACIENTES E MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego controlado por placebo da NAC (600 mg por via oral duas vezes ao dia, em forma xarope) no tratamento dos sintomas de secura ocular e oral resultantes da DSj, com uma duração de 12 semanas. A dosagem escolhida foi baseada em estudos que mostram benefícios da NAC em pacientes com DPOC (Cazzola *et al.*, 2023) e em receptores de transplante renal (Danilovic *et al.*, 2011).

A randomização foi realizada por profissionais do Departamento de Farmácia da Instituição não envolvidos no estudo, tendo sido utilizado o programa GraphPad – gerador de números aleatórios (disponível em: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/randomN1/>).

O cegamento dos frascos de NAC e do placebo, bem como a preparação do placebo foram realizados no Departamento de Farmácia da Instituição. O placebo foi formulado como um xarope idêntico ao de NAC, com cor, aroma, sabor e viscosidade indistinguíveis da droga ativa.

Pacientes

Foi avaliada uma amostra de conveniência consistindo de sessenta pacientes adultos (idade entre 18 e 75 anos), do sexo feminino, com DSj de acordo com os critérios classificatórios do ACR/EULAR de 2016 (Shiboski *et al.*, 2017) e que estavam em acompanhamento no Ambulatório de Doença de Sjögren da Divisão de Reumatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. Os pacientes foram randomizados para receber a NAC (n = 30) ou o placebo (n = 30).

Critérios de inclusão. Os critérios de inclusão foram: preenchimento dos critérios de classificação do ACR/EULAR de 2016 da DSj (Shiboski *et al.*, 2017); presença de sintomas de secura ocular e/ou oral (de acordo com os critérios do Grupo do Consenso Americano-Europeu) (Vitali *et al.*, 2002); baixa atividade de doença

[*EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI) ≤ 5] (Seror *et al.*, 2016) por pelo menos três meses antes do início no estudo; não utilização da NAC por pelo menos quatro semanas antes da inclusão no estudo (período muito superior à meia-vida do medicamento, que é de menos de 3 horas) (Kelly, 1998); e aprovação do paciente em participar do estudo de acordo com o termo de consentimento informado assinado.

Critérios de exclusão. Os critérios de exclusão do estudo foram: associação de outras doenças imunomediadas sistêmicas (tais como: AR, LES, esclerose sistêmica, dermatomiosite, colangite biliar primária e hepatite autoimune); outras causas de síndrome *sicca* (uso de antidepressivos tricíclicos e anti-histamínicos, história de radioterapia de cabeça/pescoço ou de iodoterapia); sorologias positivas para o vírus da imunodeficiência humana, hepatite B e/ou hepatite C; diabetes; doença enxerto *versus* hospedeiro; sarcoidose; doença relacionada à IgG4 (Vitali *et al.*, 2002; Shiboski *et al.*, 2017); gravidez e amamentação; uso atual de prednisona em dose ≥ 20 mg/dia; uso atual de pilocarpina/cevimelina ou terapia com imunobiológicos; tabagismo atual (Caliri *et al.*, 2021), alcoolismo; cirrose; e doença renal crônica.

Recrutamento. Os pacientes foram recrutados de 19 de fevereiro de 2021 a 22 de outubro de 2021. No total, 280 pacientes foram avaliados sistematicamente e 220 deles foram excluídos pelas causas indicadas na **Figura 4**.

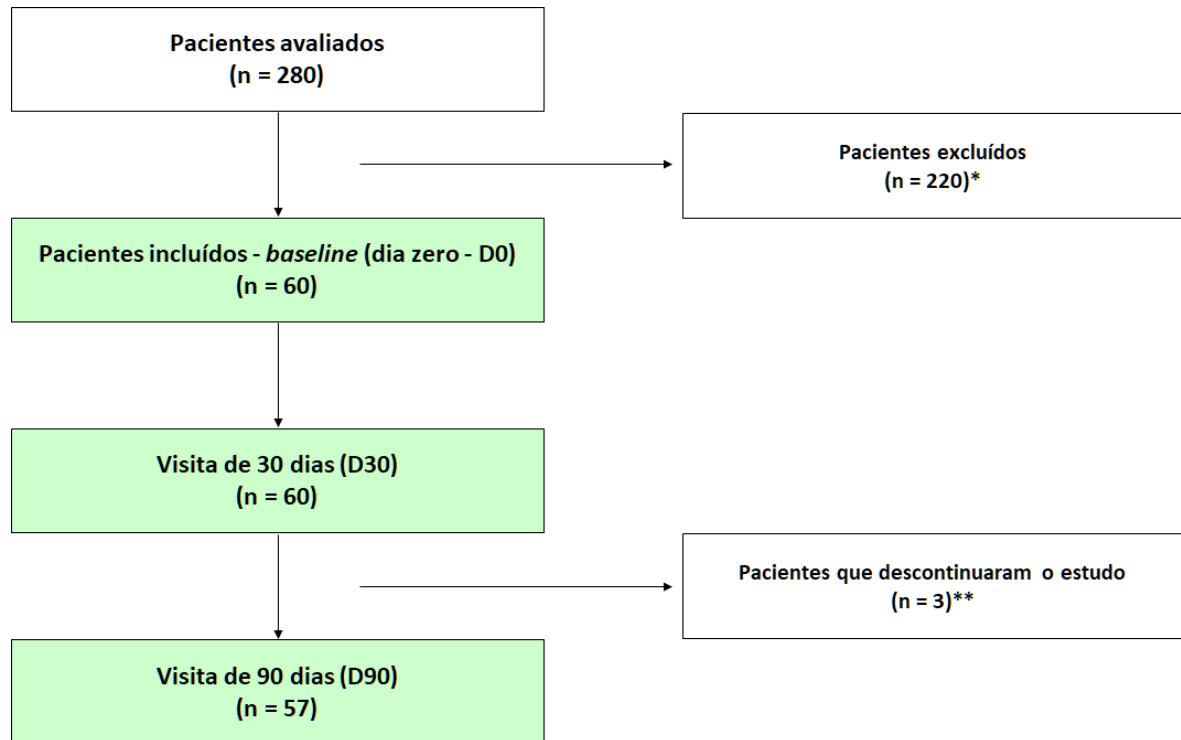


Figura 4. Fluxograma do estudo.

* Pacientes excluídos: recusas em participar do estudo (28); ausência de sintomas de olho seco e/ou boca seca (3); idade < 18 anos ou > 75 anos (6); sexo masculino (9); diabetes (8); sarcoidose (1); sorologia positiva para hepatite B (1); uso atual de terapia biológica (15); uso atual de antidepressivos tricíclicos (5); ESSDAI > 5 (1); gravidez (3); amamentação (1); outras doenças autoimunes associadas (10); uso atual de pilocarpina (4); tabagismo atual (4); doença renal crônica (7); uso de NAC nos últimos 30 dias (114).

** Motivos para descontinuação do estudo: indisponibilidade para comparecer às visitas.

ESSDAI: *EULAR (European League Against Rheumatism) Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*; NAC: N-acetilcisteína.

Aprovação ética, consentimento informado e registro do estudo

No presente estudo, os procedimentos foram realizados conforme as diretrizes do Comitê de Ética do HCFMUSP [Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)], que aprovou o protocolo de pesquisa (24088719.4.0000.0068, parecer: 3.735.534). Além disso, todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de serem incluídos no estudo. O protocolo do estudo foi registrado em *Clinicaltrials.gov* - (NCT04793646).

Avaliação clínica

A avaliação clínica foi realizada à entrada do estudo [*baseline* – dia zero (D0)], com 30 dias (D30) e com 90 dias (D90), incluindo os seguintes instrumentos: ESSPRI (*EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*) (Seror *et al.*, 2011; Paganotti *et*

al., 2015), ESSDAI (Seror *et al.*, 2010; Serrano *et al.*, 2015), XI (Xerostomy Inventory) (Thomson *et al.*, 1999; da Mata *et al.*, 2012), OSDI (Ocular Surface Disease Index) (Schiffman *et al.* 2000; Prigol *et al.*, 2012), questionário de qualidade de vida – *Short-Form 36* (SF-36) (Ware *et al.*, 1992; Ciconelli *et al.*, 1999), *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) (French *et al.*, 2002; Felisbino *et al.*, 2014), fluxo salivar não estimulado (FSNE)/estimulado (FSE) (Kalk *et al.*, 2001) e teste de Schirmer I (Shiboski *et al.*, 2017). Em relação ao ESSPRI, o estado aceitável de sintomas do paciente foi definido como ESSPRI < 5 e a melhora mínima clinicamente significativa foi uma redução de pelo menos um ponto no escore (Seror *et al.*, 2016).

Todos os medicamentos para a doença de base prescritos pelo médico do paciente foram registrados em cada visita ao longo do estudo. As terapias tópicas (lágrimas artificiais e substitutos da saliva) disponibilizadas na Instituição foram prescritas para todos os pacientes no D0, no D30 e no D90.

A umidade diária do ar (mínima e máxima) também foi registrada durante o período do estudo.

Testes laboratoriais

A cada visita, foram coletadas amostras de sangue periférico para os exames laboratoriais incluídos no ESSDAI e para determinar os níveis plasmáticos de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (do inglês *thiobarbituric acid reactive substances*) (Danilovic *et al.*, 2011), glutatona (GSH) e NAC (Coles *et al.*, 2018). As amostras biológicas foram coletadas após jejum de 8 horas no D0, D30 e D90, sendo que aquelas destinadas à determinação dos níveis de TBARS, GSH e NAC foram coletadas em tubos de EDTA (do inglês *ethylenediaminetetraacetic acid*), fracionadas e armazenadas a -80°C até o seu uso.

Avaliação do estresse oxidativo e dos níveis de NAC

O estresse oxidativo foi avaliado medindo-se a concentração plasmática de TBARS, como previamente descrito no estudo da NAC oral para pacientes transplantados renais (Danilovic *et al.*, 2011). Um coeficiente de extinção molar de $1,56 \times 10^5$ mol/cm foi utilizado e a concentração plasmática de TBARS foi expressa em nmol/mL.

Os níveis plasmáticos de GSH e NAC foram quantificados pelo método de cromatografia líquida acoplado à espectrometria de massas (LC-MS/MS) (do inglês

liquid chromatography coupled with mass spectrometry). Esse método é considerado o padrão ouro para quantificação de fármacos em matrizes biológicas para monitorização terapêutica (Eliasson *et al.*, 2013). O método de LC-MS/MS para medir os níveis plasmáticos de NAC e GSH foi desenvolvido e validado como descrito anteriormente (Coles *et al.*, 2018). Os testes foram realizados no equipamento *Dionex UltiMate 3000* com bombas DGP-3600, amostrador automático WPS-3000TRS e forno TCC-3000RS com duas válvulas de comutação *TitanHT* de duas posições e seis portas (*Thermo Scientific, San Jose, CA, EUA*). Os coeficientes de variação foram de 4,5% e 5,8% para NAC, em baixas e altas concentrações, respectivamente, e 6,8% e 17,8% para GSH, em baixas e altas concentrações, respectivamente. A acurácia em baixa, média e alta concentração foi de 88,4 a 114,9% para NAC e 80,1 a 102,0% para GSH. Para a análise dos dados, o valor de 5 ng/mL foi atribuído às amostras de NAC com níveis abaixo do limite de quantificação (10 ng/mL). Para amostras com níveis de GSH inferiores ao limite de quantificação (50 ng/mL), foi atribuído um valor de 25 ng/mL.

Ultrassonografia das glândulas salivares maiores

Os participantes foram submetidos à ultrassonografia das glândulas salivares maiores (USGS) à entrada no estudo para avaliação da presença e intensidade das alterações na ecotextura glandular de acordo com a pontuação do OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) (Fana *et al.*, 2021). A USGS foi realizado no equipamento *MyLab 70 XVG* (*Esaote SPA, Genova, Itália*), utilizando um transdutor linear de alta frequência (6–18 MHz).

Desfecho primário

O desfecho primário foi definido como a melhora dos sintomas de xerofthalmia e xerostomia identificada pela redução no valor do ESSPRI com 30 e 90 dias comparativamente à linha de base (Seror *et al.*, 2011; Seror *et al.*, 2016).

Desfecho secundário

O estudo teve também como objetivo identificar a possível melhora da xerostomia por meio de uma diminuição dos valores do XI com 30 e 90 dias comparativamente à linha de base (Thomson *et al.*, 1999; da Mata *et al.*, 2012).

Outros desfechos secundários foram a melhora dos seguintes índices e testes: OSDI (Schiffman *et al.* 2000; Prigol *et al.*, 2012), LCQ (French *et al.*, 2002; Felisbino *et al.*, 2014), SF-36 (Ware *et al.*, 1992; Ciconelli *et al.*, 1999), FSNE, FSE (Kalk *et al.*, 2001) e teste de Schirmer I (Shiboski *et al.*, 2017). Os marcadores do estresse oxidativo também foram avaliados.

Aderência medicamentosa

A aderência medicamentosa foi avaliada em cada visita por meio da contagem dos frascos restantes do xarope (NAC ou placebo). Além disso, amostras de sangue foram coletadas em cada visita para medir os níveis plasmáticos de NAC.

Análise estatística

Os dados obtidos foram manejados, utilizando a plataforma digital *web* REDCap (Vanderbilt University, Nashville, TN, EUA). Para as variáveis quantitativas, a análise estatística descritiva univariada foi realizada pelo cálculo de mediana, intervalo interquartil, média e desvio-padrão. Para as variáveis qualitativas, o número de observações válidas (n) e o respectivo percentual de ocorrência foram calculados. Em seguida, foi conduzida a análise bivariada para comparar as médias entre os dois grupos independentes (NAC vs. placebo) no *baseline* (D0), usando o teste t ou o teste de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados verificada pelos testes de normalidade de Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis qualitativas, foi realizada a análise bivariada aplicando-se o teste do qui-quadrado, corrigido conforme necessário, ou o teste exato de Fisher, de acordo com a mínima frequência esperada. O teste binomial foi utilizado para comparações entre dois grupos em cada nível de variáveis qualitativas com mais de duas categorias.

Foi realizada uma comparação considerando as variáveis quantitativas dependentes avaliadas nas três visitas do estudo (D0, D30 e D90) através do teste de ANOVA (do inglês *analysis of variance*) com medidas repetidas (ou pelo teste de Friedman para variáveis não paramétricas), cuja adequação foi verificada em observância aos pressupostos de análise de variância [normalidade dos resíduos e independência entre os grupos, com aporte visual dos gráficos *QQ-plot* ("Q", *quantil*), histogramas, *box-plots*] e análise *post-hoc* com testes paramétricos de Bonferroni ou de Tukey ou o teste não paramétrico de Nemenyi.

Todas as análises foram realizadas ao nível de significância estatística de 5%, com testes bicaudais e utilizando os *softwares* abertos *Jamovi*, 2022 [*Jamovi* (versão 2.3) obtido de <https://www.jamovi.org>] e *R* [*R Core Team*, 2021 (versão 4.1) obtido de <https://cran.r-project.org>]; *Singmann*, 2018 (obtido de <https://cran.r-project.org/package=afex>); e *Lenth*, 2020 (obtido de <https://cran.r-project.org/package=emmeans>)].

A amostra de 60 pacientes foi estabelecida para o presente estudo com base no único estudo controlado de NAC oral na DSj, no qual foi incluída uma amostra muito pequena de pacientes com DSj sem outras doenças sistêmicas autoimunes associadas ($n = 8$) (*Walters et al.*, 1986). O poder *post-hoc* de 99% foi calculado usando ANOVA com medidas repetidas para três amostras correlacionadas para a variável ESSPRI, em dois grupos de 30 indivíduos cada, com erro *alfa* máximo de 5% e um tamanho de efeito de 0,25 nos grupos. Uma análise de *intention-to-treat* (ITT) foi realizada para os pacientes randomizados, sendo que, dessa forma, os pacientes que saíram do estudo permaneceram nos grupos randomizados.

4. RESULTADOS

Análise comparativa entre os grupos NAC vs. placebo no *baseline* (D0)

Os grupos NAC e placebo tiveram médias de idade comparáveis [$49,8 \pm 12,0$ vs. $49,9 \pm 13,2$ anos, respectivamente ($P = 0,984$)], bem como etnia ($P = 0,596$) **(Tabela I)**. À entrada no estudo, os dois grupos também foram semelhantes em relação a vários parâmetros da doença, tais como: duração da doença, escores de sintomas e de atividade da doença, testes de função glandular, ecotextura das glândulas salivares à US, fenótipos de acometimentos sistêmicos, perfil de autoanticorpos, medicamentos tópicos e sistêmicos atuais e comorbidades ($P > 0,05$) **(Tabela I)**. O uso prévio de pilocarpina foi observado em 2 (6,7%) dos pacientes no grupo NAC e em 4 (13,3%) no grupo placebo ($P = 0,389$).

Tabela I. Dados no *baseline* (D0) nos grupos NAC e placebo.

	NAC n = 30	Placebo n = 30	P
Características demográficas			
Idade (anos)	49,8 ± 12,0	49,9 ± 13,2	0,984
Escolaridade (anos)	10,6 ± 4,3	11,7 ± 3,6	0,323
Idade ao diagnóstico da DSj (anos)	42,9 ± 12,5	43,3 ± 14,4	0,848
Tempo de doença (anos)	7,0 ± 6,2	6,6 ± 8,7	0,327
Raça			
Branca	20 (66,7)	17 (56,7)	0,596
Afrobrasileira	10 (33,3)	13 (43,3)	
Classificação socioeconômica*			
A1, B1 e B2	20 (66,7)	16 (53,3)	0,292
C1, C2, D e	10 (33,3)	14 (46,7)	
Menopausa	17 (56,7)	16 (53,3)	0,795
Idade da menopausa	45,4 ± 6,1	48,3 ± 8,6	0,374
Tabagismo prévio	4 (13,3)	5 (16,7)	1,000
ESSPRI	6,3 ± 2,3	5,8 ± 2,2	> 0,05
ESSDAI	1,8 ± 1,8	1,3 ± 1,6	> 0,05
Fluxo salivar não estimulado (mL/min)	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,054
Fluxo salivar estimulado (mL/min)	0,3 ± 0,3	0,4 ± 0,3	> 0,05
Teste de Schirmer I	9,6 ± 10,2	4,9 ± 7,0	> 0,05
OMERACT US**			
≥ 1 glândulas com escore 1, 2, 3	27 (100)	27 (100)	-
≥ 1 glândulas com escore 2 ou 3	27 (100)	27 (100)	-
≥ 1 glândulas com escore 3	16 (59,3)	11 (40,7)	0,174
≥ 2 glândulas com escore 1, 2, 3	26 (96,3)	26 (96,3)	1,000
≥ 2 glândulas com escore 2 ou 3	25 (92,6)	22 (81,5)	0,420
≥ 2 glândulas com escore 3	10 (37,0)	10 (37,0)	1,000
Terapias tópicas			
Lágrimas artificiais	25 (83,3)	25 (83,3)	1,000
Substitutos da saliva	6 (20,0)	10 (33,3)	0,243
Tratamentos atuais			
Hidroxicloroquina	21 (70,0)	23 (76,7)	0,559
Prednisona	9 (30,0)	8 (26,7)	0,774
Dose (mg/dia)	7,8 ± 4,4	7,2 ± 4,1	0,398
Pulso de metilprednisolona	0 (0)	0 (0)	-
Metotrexato	3 (10,0)	6 (20,0)	0,488
Leflunomida	1 (3,3)	1 (3,3)	1,000
Azatioprina	5 (16,7)	2 (6,7)	0,288
Micofenolato de mofetila	2 (6,7)	2 (6,7)	0,554
Ciclofosfamida	0 (0)	0 (0)	-
Rituximabe	0 (0)	0 (0)	-
Belimumabe	0 (0)	0 (0)	-
Abatacepte	0 (0)	0 (0)	-

Fenótipos da DSj

Xerostomia	29 (96,7)	30 (100)	1,000
Xeroftalmia	29 (96,7)	29 (96,7)	1,000
Parotidite	15 (50,0)	14 (46,7)	0,796
Envolvimento articular	18 (60)	21 (70)	0,417
Envolvimento cutâneo	6 (20)	6 (20)	1,000
Fenômeno de Raynaud	2 (6,7)	4 (13,3)	0,671
Envolvimento respiratório (pneumonite e/ou bronquiolite)	5 (16,7)	8 (26,7)	0,347
Envolvimento renal	2 (6,7)	0 (0)	0,492
Envolvimento muscular	0 (0)	0 (0)	-
Envolvimento do sistema nervosa central	0 (0)	1 (3,3)	1,000
Envolvimento do sistema nervosa periférico	2 (6,7)	3 (10)	1,000
Envolvimento hematológico	1 (3,3)	4 (13,3)	0,353
Envolvimento gastrointestinal	0 (0)	1 (3,3)	1,000

Perfil imunológico

Fator antinuclear	29 (96,7)	30 (100)	1,000
Anti-Ro (SS-A)	27 (90,0)	28 (93,3)	1,000
Anti-La (SS-B)	18 (60,0)	14 (46,7)	0,366
Fator reumatoide	18 (60,0)	12 (40,0)	0,192
Crioglobulinas	0 (0)	0 (0)	-
Complemento baixo C3	4 (13,3)	2 (6,7)	0,670
Complemento baixo C4	7 (23,3)	6 (20,0)	0,754

Comorbidades

Dislipidemia	5 (16,7)	5 (16,7)	1,000
Diabetes	0 (0)	0 (0)	-
Hipertensão arterial	5 (16,7)	11 (36,7)	0,080
Hipotiroidismo	9 (30,0)	9 (30,0)	1,000
Hipertiroidismo	0 (0)	0 (0)	-
Tabagismo prévio	4 (13,3)	5 (16,7)	1,000

Dados apresentados como número (porcentagem) ou média $\pm$ desvio padrão (DP).

ESSDAI: *European League Against Rheumatism (EULAR) Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*, ESSPRI: *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*, NAC: N-acetilcisteína, DSj: doença de Sjögren.

*A/B1/B2/C1/C2/D/E: classes socioeconômicas segundo a Classificação Socioeconômica da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), 2016.

**OMERACT US: *Outcome Measures in Rheumatology Grey-scale Ultrasound Scoring System for salivary glands* (Fana et al., 2021).

Análise comparativa dos parâmetros da doença entre os grupos NAC vs. placebo à entrada no estudo (D0) e pós-intervenção (D30 e D90)

À entrada no estudo (D0), ambos os grupos apresentaram valores comparáveis das seguintes ferramentas/parâmetros da doença: XI, OSDI, ESSPRI, ESSDAI, LCQ, FSNE, FSE e teste de Schirmer I ($P > 0,05$) (**Tabela II**). Todas essas variáveis, exceto o FSNE, permaneceram semelhantes entre os grupos NAC e placebo pós-intervenção no D30 e no D90 ($P > 0,05$) (**Tabela II**). Nesse aspecto, o FSNE foi maior no grupo placebo no D90 ($P = 0,018$) (**Tabela II**).

Tabela II. Análise comparativa dos parâmetros da doença entre os grupos NAC e placebo no D0, D30 e D90.

	NAC n = 30	Placebo n = 30	P	P
XI				
D0	39,0 ± 12,0	42,0 ± 13,0	> 0,05	
D30	33,0 ± 14,0	36,0 ± 13,5	> 0,05	0,999
D90	37,0 ± 15,0	38,5 ± 14,0	> 0,05	
OSDI				
D0	11,0 ± 1,0	11,0 ± 1,0	> 0,05	
D30	23,0 ± 21,0	18,0 ± 35,5	> 0,05	0,879
D90	29,0 ± 33,0	18,5 ± 36,0	> 0,05	
ESSPRI				
D0	6,3 ± 3,3	5,7 ± 2,3	> 0,05	
D30	5,0 ± 1,7	5,3 ± 3,7	> 0,05	0,723
D90	5,0 ± 3,3	5,3 ± 4,3	> 0,05	
ESSPRI (secura)				
D0	8,0 ± 4,0	7,0 ± 3,0	> 0,05	
D30	7,0 ± 3,0	6,0 ± 3,0	> 0,05	0,066
D90	7,0 ± 2,0	6,0 ± 2,0	> 0,05	
ESSPRI (fadiga)				
D0	7,0 ± 5,0	5,0 ± 5,0	> 0,05	
D30	5,0 ± 5,0	5,5 ± 6,0	> 0,05	0,682
D90	4,0 ± 5,0	6,0 ± 4,5	> 0,05	
ESSPRI (dor)				
D0	6,0 ± 4,0	5,5 ± 7,0	> 0,05	
D30	4,0 ± 5,0	5,0 ± 5,0	> 0,05	0,910
D90	5,0 ± 5,0	5,5 ± 8,0	> 0,05	
ESSDAI				
D0	1,0 ± 3,0	1,0 ± 2,0	> 0,05	
D30	4,5 ± 5,8	3,5 ± 4,4	> 0,05	0,613
D90	5,8 ± 5,8	4,5 ± 4,6	> 0,05	
LCQ				
D0	20,2 ± 4,2	20,2 ± 4,9	> 0,05	
D30	21,0 ± 1,4	20,9 ± 3,3	> 0,05	0,075
D90	21,0 ± 2,4	20,7 ± 4,7	> 0,05	
FSNE (mL/min)				
D0	0 ± 0,1	0,1 ± 0,3	0,054	
D30	0,1 ± 0,2	0,2 ± 0,3	0,091	0,024
D90	0,1 ± 0,2	0,2 ± 0,4	0,018	
FSE (mL/min)				
D0	0,2 ± 0,5	0,4 ± 0,4	> 0,05	
D30	0,3 ± 0,6	0,4 ± 0,6	> 0,05	0,303
D90	0,3 ± 0,5	0,6 ± 0,7	> 0,05	

Teste Schirmer I

D0	5,5 ± 18,5	2,0 ± 4,5	> 0,05	
D30	4,5 ± 13,5	3,5 ± 6,5	> 0,05	0,300
D90	2,0 ± 9,8	2,0 ± 10,0	> 0,05	

SF-36**Capacidade Funcional**

D0	65,0 ± 35,0	65,0 ± 40,0	> 0,05	
D30	66,0 ± 25,0	67,5 ± 35,0	> 0,05	0,324
D90	75,0 ± 20,0	75,0 ± 47,5	> 0,05	

Limitação por aspectos físicos

D0	37,5 ± 100,0	75,0 ± 100,0	> 0,05	
D30	75,0 ± 50,0	100,0 ± 62,5	> 0,05	0,429
D90	100,0 ± 50,0	100,0 ± 50,0	> 0,05	

Dor

D0	52,0 ± 23,0	51,5 ± 31,0	> 0,05	
D30	62,0 ± 21,0	61,0 ± 32,0	> 0,05	0,789
D90	52,0 ± 21,0	56,0 ± 27,0	> 0,05	

Estado geral de saúde

D0	52,0 ± 25,0	63,5 ± 20,0	> 0,05	
D30	57,0 ± 40,0	57,0 ± 23,5	> 0,05	0,680
D90	62,0 ± 40,0	67,0 ± 30,0	> 0,05	

Vitalidade

D0	52,5 ± 20,0	60,0 ± 25,0	> 0,05	
D30	60,0 ± 15,0	65,0 ± 30,0	> 0,05	0,783
D90	65,0 ± 15,0	65,0 ± 37,5	> 0,05	

Aspectos sociais

D0	62,5 ± 62,5	68,5 ± 50,0	> 0,05	
D30	87,5 ± 37,5	75,0 ± 50,0	> 0,05	0,576
D90	87,5 ± 37,5	87,5 ± 37,5	> 0,05	

Limitações por aspectos emocionais

D0	66,7 ± 100,0	67,0 ± 100,0	> 0,05	
D30	100,0 ± 33,3	100,0 ± 66,7	> 0,05	0,898
D90	100,0 ± 66,7	100,0 ± 66,7	> 0,05	

Saúde mental

D0	70,0 ± 24,0	60,0 ± 28,0	> 0,05	
D30	72,0 ± 28,0	64,0 ± 32,0	> 0,05	0,390
D90	72,0 ± 20,0	68,0 ± 22,5	> 0,05	

Umidade do ar**Mínima (g/m³)**

D0	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,3	> 0,05	
D30	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3	> 0,05	0,553
D90	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,2	> 0,05	

Máxima (g/m³)

D0	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	> 0,05	
D30	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	> 0,05	0,715
D90	0,9 ± 0,0	0,9 ± 0,0	> 0,05	

Dados apresentados em mediana ± intervalo interquartil (IIQ).

ESSDAI: *European League Against Rheumatism (EULAR) Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*, ESSPRI: *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*, FSE: fluxo salivar estimulado, FSNE: fluxo salivar não estimulado, LCQ: *Leicester Cough Questionnaire*, NAC: N-acetilcisteína, OSDI: *Ocular Surface Disease Index*, SF-36: *Short-Form 36*, XI: *Xerostomy Inventory*.

Notavelmente, no grupo NAC, 17 pacientes (58,6%) tiveram uma redução de pelo menos 1 ponto no ESSPRI (Δ ESSPRI ≤ 1) do D0 ao D30, enquanto apenas 9 pacientes (32,1%) no grupo placebo alcançaram essa melhora ($P = 0,045$). Do D30 ao D90 e do D0 ao D90, não foram observadas diferenças significativas nas frequências de pacientes com Δ ESSPRI ≤ 1 nos grupos NAC e placebo ($P = 0,509$ e $P = 0,696$), respectivamente. As frequências de pacientes com ESSPRI < 5 no D0, D30 e D90 foram comparáveis entre os grupos NAC e placebo: D0 [6 (20,0%) vs. 8 (26,7%), $P = 0,542$], D30 [13 (44,8%) vs. 12 (42,9%), $P = 0,881$] e D90 [13 (44,8%) vs. 12 (42,9%), $P = 0,881$], respectivamente.

As porcentagens de pacientes que atingiram um valor de ESSPRI ≤ 3 no D30 (17,2% vs. 21,4%; $P = 0,689$) e no D90 (13,8% vs. 25%; $P = 0,284$) foram comparáveis entre os grupos NAC e placebo, respectivamente.

De forma similar, as porcentagens de pacientes com redução $\leq 1,5$ no valor do ESSPRI (Δ ESSPRI $\leq 1,5$) do D0 ao D30 (55,2% vs. 71,4%, $P = 0,203$), do D30 ao D90 (86,2% vs. 71,4%; $P = 0,171$) e do D0 ao D90 (62,1% vs. 78,6%; $P = 0,173$) foram comparáveis entre os grupos NAC e placebo, respectivamente.

Em relação ao ESSDAI, uma redução média do D0 ao D90 (Δ ESSDAI) de $0,00 \pm 3,50$ foi observada no grupo NAC, comparativamente a uma redução de $-1,26 \pm 2,82$ no grupo placebo ($P = 0,013$). Não houve diferenças entre os grupos NAC e placebo em relação ao Δ ESSDAI do D0 ao D30 ($-0,21 \pm 3,10$ vs. $-0,82 \pm 2,37$; $P = 0,142$) e do D30 ao D90 ($0,21 \pm 1,10$ vs. $-0,26 \pm 2,35$, $P = 0,156$), respectivamente.

Durante o estudo, as condições de umidade do ar foram semelhantes entre os grupos NAC e placebo ($P > 0,05$) (**Tabela II**).

Análise comparativa entre os grupos NAC vs. placebo à entrada no estudo (D0) e pós-intervenção (D30 e D90) em relação à aderência, níveis plasmáticos de NAC e estresse oxidativo

A aderência, avaliada pela contagem dos frascos restantes de NAC, foi semelhante entre os grupos NAC e placebo ($P = 0,383$) (**Tabela III**).

Tabela III. Análise comparativa entre os grupos NAC e placebo quanto à aderência, níveis plasmáticos de NAC e estresse oxidativo no D0, D30 e D90.

	NAC n = 30	Placebo n = 30	P	P
Frascos restantes de NAC (n)				
D30	12,0 ± 4,0	11,0 ± 3,0	> 0,05	0,383
D90	4,0 ± 3,5	2,0 ± 3,0	> 0,05	
Níveis plasmáticos de NAC (ng/mL)				
D0	16,3 ± 15,1	5,0 ± 13,2	0,227	
D30	64,2 ± 134,0	5,0 ± 13,4	0,018	0,000
D90	88,6 ± 216,8	5,0 ± 14,3	0,000	
Estresse Oxidativo				
TBARS sérico (nmol/mL)				
D0	4,6 ± 5,2	4,7 ± 5,3	> 0,05	
D30	4,5 ± 5,8	3,5 ± 4,4	> 0,05	0,498
D90	5,8 ± 5,8	4,5 ± 4,6	> 0,05	
GSH sérico (ng/mL)				
D0	298,3 ± 623,2	258,2 ± 393,6	> 0,05	
D30	270,4 ± 550,1	321,9 ± 434,0	> 0,05	0,565
D90	327,7 ± 460,0	220,6 ± 441,4	> 0,05	

Dados apresentados em mediana ± intervalo interquartil (IIQ).

GSH: glutationa, NAC: N-acetilcisteína, TBARS: ácido tiobarbitúrico (do inglês *thiobarbituric acid reactive substances*).

As concentrações plasmáticas de NAC foram significativamente maiores no grupo NAC no D30 ($P = 0,018$) e no D90 ($P < 0,001$), entretanto não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações de TBARS e GSH entre os dois grupos ao longo do estudo (**Tabela III**). A **Figura 5** mostra as curvas dos níveis plasmáticos de NAC nos grupos NAC e placebo ao longo do estudo. No grupo tratado, observa-se uma curva ascendente dos níveis plasmáticos de NAC do D0 ao D30 e que atinge um platô do D30 ao D90 (**Figura 5**).

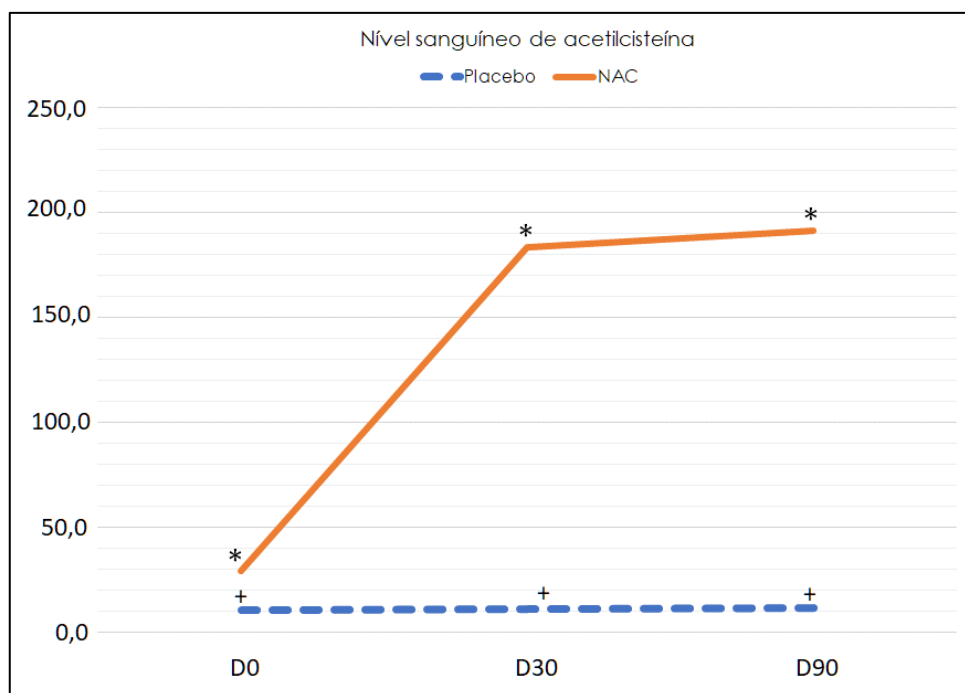


Figura 5. Níveis plasmáticos de NAC (ng/mL) à entrada no (D0), com 30 dias (D30) e com 90 dias (D90) nos grupos NAC e placebo.

* P no grupo NAC: D0-D30 = 0,013; D30-D90 = 1,000; D0-D90 = 0,000.

+ P no grupo placebo: D0-D30 > 0,05; D30-D90 > 0,05; D0-D90 > 0,05.

NAC: N-acetilcisteína.

Análise comparativa dos eventos adversos entre os grupos NAC e placebo

Os eventos adversos foram comparáveis entre os grupos NAC e placebo no D30 e no D90 ($P > 0,05$) (**Tabela IV**). Tais eventos foram leves e principalmente relacionados a sintomas gastrointestinais: vômitos (3,4% vs. 0%), diarreia (6,9% vs. 3,7%) e dor abdominal (17,2% vs. 11,1%) no D30 nos grupos NAC e placebo, respectivamente ($P > 0,05$) (**Tabela IV**). Além disso, apenas 13,8% vs. 3,7% e 3,6% vs. 3,6% dos pacientes precisaram reduzir a dose pela metade no D0-D30 ($P = 0,353$) e no D30-D90 ($P = 1,000$) nos grupos NAC e placebo, respectivamente. Nenhum paciente desistiu do devido aos eventos adversos.

Tabela IV. Análise comparativa dos eventos adversos entre os grupos NAC e placebo no D0, D30 e D90.

	NAC n = 30	Placebo n = 30	P
Número de pacientes com eventos adversos			
D30	8 (26,7)	4 (13,3)	1,667
D90	1 (3,3)	1 (3,3)	1,000
Hipersensibilidade/alergia			
D30	0 (0)	0 (0)	-
D90	0 (0)	0 (0)	-
Dor de cabeça			
D30	2 (6,9)	0 (0)	0,492
D90	0 (0)	0 (0)	-
Zumbido			
D30	0 (0)	0 (0)	-
D90	0 (0)	0 (0)	-
Taquicardia			
D30	0 (0)	1 (3,6)	0,491
D90	0 (0)	0 (0)	-
Vômitos			
D30	1 (3,4)	0 (0)	1,000
D90	0 (0)	0 (0)	-
Diarreia			
D30	2 (6,9)	1 (3,7)	1,000
D90	0 (0)	0 (0)	-
Estomatite			
D30	0 (0)	0 (0)	-
D90	0 (0)	0 (0)	-
Dor abdominal			
D30	5 (17,2)	3 (11,1)	0,707
D90	0 (0)	1 (3,6)	0,491
Febre			
D30	0 (0)	0 (0)	-
D90	0 (0)	0 (0)	-
Hipotensão			
D30	0 (0)	0 (0)	-
D90	0 (0)	0 (0)	-
Broncoespasmo			
D30	0 (0)	0 (0)	-
D90	0 (0)	0 (0)	-
Dispneia			
D30	0 (0)	0 (0)	-
D90	0 (0)	0 (0)	-
Redução da dose			
D0-D30	4 (13,8)	1 (3,7)	0,353
D30-D90	1 (3,6)	1 (3,6)	1,000

Dados apresentados em n (%).

NAC: N-acetilcisteína.

Análise comparativa do uso de glicocorticoides, drogas imunossupressoras e tratamento substitutivo para a síndrome sicca entre os grupos NAC e placebo pós-intervenção (D30 e D90)

Ao longo do estudo, o uso de glicocorticoides foi comparável entre os dois grupos do estudo. Não houve diferença entre os grupos NAC e placebo em relação à frequência do uso de prednisona no D30 [10 (33,3%) vs. 9 (30%); $P = 0,781$] e no D90 [12 (40%) vs. 9 (30%); $P = 0,417$], respectivamente. A dose de prednisona foi também comparável entre os grupos NAC e placebo no D30 ($10,50 \pm 6,32$ vs. $6,39 \pm 5,17$ mg/dia; $P = 0,121$) e no D90 ($9,79 \pm 5,48$ vs. $8,06 \pm 5,56$ mg/dia; $P = 0,472$), respectivamente.

Similarmente, nenhuma diferença foi encontrada em relação à frequência do uso de drogas imunossupressoras entre os grupos NAC e placebo no D30 e no D90 [15 (50%) vs. 10 (33,3%); $P = 0,190$] e [15 (50%) vs. 10 (33,3%); $P = 0,190$], respectivamente.

As frequências do uso de lágrimas artificiais no D30 [29 (96,7%) vs. 28 (93,3%); $P = 1,000$] e no D90 [29 (96,7%) vs. 28 (93,3%); $P = 1,000$] e de substitutos da saliva no D30 [29 (96,7%) vs. 29 (96,7%); $P = 1,000$] e no D90 [29 (96,7%) vs. 29 (96,7%); $P = 1,000$] também foram comparáveis entre os grupos NAC e placebo, respectivamente.

5. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de NAC para o tratamento dos sintomas de secura especificamente em pacientes com DSj bem definida e sem outras doenças autoimunes sistêmicas associadas. O uso da NAC oral não levou ao alívio dos sintomas de secura de acordo com instrumentos amplamente aceitos para a DSj. Também não houve melhora dos biomarcadores plasmáticos do estresse oxidativo (TBARS e GSH).

O estudo teve vários pontos fortes, incluindo seu desenho randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Além disso, avaliou-se uma população homogênea de pacientes com DSj bem definida de acordo com o Critérios classificatórios do ACR/EULAR de 2016 (Shiboski *et al.*, 2017), sem outras doenças autoimunes sistêmicas associadas (Vitali *et al.*, 2002). Outra vantagem desse estudo foram seus rigorosos critérios de exclusão, os quais afastaram outras causas de xerofthalmia e xerostomia, como o uso de antidepressivos tricíclicos e anti-histamínicos, tabagismo, radioterapia de cabeça/pescoço ou iodoterapia, diabetes, infecções pelos vírus da hepatite B, C e HIV, sarcoidose, doença relacionada à IgG4 e doença do enxerto *versus* hospedeiro (Vitali *et al.*, 2002; Shiboski *et al.*, 2017; Caliri *et al.*, 2021). Adicionalmente, a inclusão apenas de pacientes com DSj do sexo feminino é relevante, uma vez que essa doença afeta predominantemente mulheres (Patel *et al.*, 2014; Brito-Zerón *et al.*, 2023), havendo diferenças fenotípicas em relação aos pacientes do sexo masculino, particularmente em relação aos sintomas de secura (Chatzis *et al.*, 2020). Além disso, os critérios de inclusão/exclusão levaram à otimização da homogeneidade da população avaliada e minimizaram a possível influência de outros fatores que poderiam possivelmente interferir nos resultados, como moderada e alta atividade sistêmica da doença (ESSDAI > 5) (Seror *et al.*, 2016), doses elevadas de glicocorticoides (prednisona ≥ 20 mg/dia) (Priori *et al.*, 2020), tratamento imunobiológico (Srivastava *et al.*, 2020), uso de pilocarpina (Choudhary *et al.*, 2023) e de antidepressivos tricíclicos (Vitali *et al.*, 2002; Shiboski *et al.*, 2017).

Embora tenha ocorrido uma diminuição no ESSPRI (Δ ESSPRI ≤ 1) no grupo NAC em comparação ao grupo placebo no primeiro mês de intervenção, esse resultado não se sustentou durante todo o estudo. Assim o presente ensaio clínico não atingiu seu desfecho primário de melhora nos valores do ESSPRI.

Além disso, estendemos a análise da possível eficácia da NAC utilizando outros instrumentos para avaliação dos sintomas de secura na DSj, como OSDI (Schiffman *et al.*, 2000; Prigol *et al.*, 2012; Ramos-Casals *et al.*, 2020) e XI (Thomson *et al.*, 1999; da Mata *et al.*, 2012; Martins *et al.*, 2022). Esses instrumentos também não evidenciaram melhora nos sintomas de secura e tampouco no teste de Schirmer I e nos níveis de fluxo salivar não estimulado e estimulado. Aplicamos ainda um questionário de tosse, uma vez que a xerotraqueia é comum na DSj e associada ao comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde (Doğru *et al.*, 2017). Porém, consistente com os resultados citados acima, não observamos melhora no questionário de tosse ou no SF-36.

À entrada no estudo (D0), houve uma tendência para um FSNE mais baixo no grupo NAC comparativamente ao grupo placebo ($P = 0,054$) (**Tabela I**). Essa tendência pode ter influenciado o melhor resultado do FSNE observado no grupo placebo no D90 ($P = 0,018$) (**Tabela II**). Com relação ao FSE, embora o valor à entrada no estudo tenha sido menor no grupo NAC em relação ao grupo placebo, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($P > 0,05$). Em contraste, o valor basal do teste de Schirmer I foi maior no grupo NAC do que no de placebo, mas sem atingir significância estatística ($P > 0,05$) (**Tabela I**). Esses dois últimos parâmetros de função das glândulas salivares e lacrimais (FSE e teste de Schirmer I) permaneceram comparáveis entre os dois grupos ao longo do estudo ($P > 0,05$) (**Tabela II**), portanto, não houve evidência de benefícios da NAC.

No presente estudo, outro aspecto relevante foi que a aderência não influiu na análise da eficácia da NAC, uma vez que os níveis plasmáticos desse fármaco foram adequados ao longo do estudo, de acordo com a sua quantificação pelo método de LC-MS/MS (Coles *et al.*, 2018). Além disso, a randomização garantiu uma comparabilidade apropriada entre os grupos NAC e placebo em relação aos vários fatores que poderiam possivelmente influenciar os resultados, tais como: idade (Retamozo *et al.*, 2021), duração da doença (Brito-Zerón *et al.*, 2016), etnia (Brito-Zerón *et al.*, 2020), menopausa (Mccoy *et al.*, 2022), tratamentos tópicos e sistêmicos (Choudhary *et al.*, 2023), características socioeconômicas, comorbidades (Vitali *et al.*,

2002; Shiboski *et al.*, 2017; Caliri *et al.*, 2021) e as condições diárias de umidade do ar (Flores-Chávez *et al.*, 2023). À entrada ao estudo, realizamos também a USGS para avaliar o grau de acometimento das glândulas parótidas e submandibulares, que foi comparável entre os dois grupos. Essa avaliação foi um aspecto importante, uma vez que altos escores à USGS estão associados a lesões glandulares e sistêmicas mais graves na DSj (Inanc *et al.*, 2019).

Com relação às concentrações dos biomarcadores plasmáticos do estresse oxidativo, TBARS e GSH, não houve diferenças entre os grupos NAC e placebo. Esse achado contrasta com estudos envolvendo outras condições clínicas (Dodd *et al.*, 2008; Raghu *et al.*, 2021; Sahasrabudhe *et al.*, 2023). No entanto, apenas pacientes com DSj com baixa atividade da doença (ESSDAI ≤ 5) foram incluídos no presente estudo, o que pode ter influenciado esses resultados. De fato, um estudo recente mostrou que pacientes com ESSDAI < 5 apresentaram menor estresse oxidativo em comparação com aqueles com maiores valores de atividade sistêmica da doença (Benchabane *et al.*, 2024).

Além disso, embora a dose de NAC no presente estudo (1.200 mg/dia) tenha sido maior do que a utilizada anteriormente em doentes com DSj (600 mg/dia) (Walters *et al.*, 1986), deve ser considerado um efeito dose-dependente. Nesse sentido, em um ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado por placebo incluindo pacientes com LES, apenas doses de NAC ≥ 2.400 mg/dia melhoraram os escores de atividade da doença, porém com piora da tolerância à droga (Lai *et al.*, 2012).

Outro possível fator de não resposta à NAC no presente estudo poderia ser a gravidade do envolvimento glandular em nossa população, que foi evidenciada pelo escore ultrassonográfico das glândulas salivares. De fato, a maioria dos nossos pacientes tinham duas ou mais glândulas com escore de 2 ou 3 à USGS de acordo com o OMERACT (Fana *et al.*, 2021). Contudo, ao analisarmos apenas os pacientes com escore do OMERACT à USGS < 3 nas quatro glândulas nos grupos NAC ($n = 11$) e placebo ($n = 16$) não encontramos diferenças significativas entre tais grupos com relação aos valores do ESSPRI, XI, OSDI e LCQ no DO ($P > 0,05$) e no D90 ($P > 0,05$), respectivamente.

Por outro lado, uma limitação do presente estudo foi não avaliar o estresse oxidativo na saliva, devido às dificuldades inerentes à DSj, como o pequeno volume de amostra disponível e a influência da saúde oral prejudicada dos pacientes (Martins *et al.*, 2022) nas EROS (Iannitti *et al.*, 2012). Além disso, a análise dos níveis de GSH

nessa matriz é complexa devido à interferência da intensa atividade enzimática (Battino *et al.*, 2002). Outra limitação do nosso estudo é que o *Ocular Staining Score* não foi realizado em decorrência de dificuldades logísticas durante a pandemia de COVID-19.

Em conclusão, a NAC oral (1.200 mg/dia) não levou ao alívio dos sintomas de secura ocular e oral de acordo com instrumentos validados atualmente, nem à melhora das concentrações plasmáticas dos biomarcadores do estresse oxidativo (TBARS e glutathiona) nos pacientes com DSj com baixa atividade sistêmica da doença. A NAC é atualmente recomendada como terapia de resgate para a DSj (Valim *et al.*, 2015; Ramos-Casals *et al.*, 2020; Devauchelle-Pensec *et al.*, 2023), porém nosso estudo rigoroso e bem desenhado forneceu novas evidências demonstrando sua ineficácia para essa indicação. De fato, o desenho randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, juntamente com a inclusão de uma população homogênea de pacientes e os rigorosos critérios de exclusão, garantiram a confiabilidade de nossos resultados. Entretanto, futuros estudos com doses mais altas de NAC poderiam ser considerados.

6. CONCLUSÕES

- Apesar de recomendada como terapia de resgate, este ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo mostrou que a NAC (1.200 mg/dia por via oral) não levou ao alívio dos sintomas de secura de acordo com instrumentos atualmente validados e também não diminuiu os biomarcadores do estresse oxidativo em pacientes com DSj com baixa atividade sistêmica.

REFERÊNCIAS

Abelli J, Méndez-Valdés G, Gómez-Hevia F, Bragato MC, Chichiarelli S, Saso L, et al. Potential antioxidant multitherapy against complications occurring in sepsis. *Biomedicines*. 2022;10(12):3088.

Alam MS, Hasan MN, Maowa Z, Khatun F, Nazir KHMNH, Alam MZ. N-acetylcysteine reduces severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Adv Vet Anim Res*. 2023;10(2):157-68.

Ardesjö B, Hansson CM, Bruder CEG, Rorsman F, Betterle C, Dumanski JP, et al. Autoantibodies to glutathione S-transferase theta 1 in patients with primary sclerosing cholangitis and other autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2008;30(4):273-82.

Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*. 2002;29(3):189-94.

Benchabane S, Sour S, Zidi S, Hadjimi Z, Nabila L, Acheli D, et al. Exploring the relationship between oxidative stress status and inflammatory markers during primary Sjögren's syndrome: a new approach for patient monitoring. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2024;38:3946320241263034.

Bombardieri M, Argyropoulou OD, Ferro F, Coleby R, Pontarini E, Governato G, et al. One year in review 2020: pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;126(4):3–9.

Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Zeher M, Rasmussen A, Mandl T, et al. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2350-9.

Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1042–50.

Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Sjögren syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2023;160(4):163-71.

Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(2):137-56.

Caliri AW, Tommasi S, Besatarinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat*. 2021;787:108365.

Cay HF, Sezer I, Dogan S, Felek R, Aslan M. Polymorphism in the TNF-alpha gene promoter at position -1031 is associated with increased circulating levels of TNF-alpha, myeloperoxidase and nitrotyrosine in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6):843-9.

Cazzola M, Page CP, Wedzicha JA, Celli BR, Anzueto A, Matera MG. Use of thiols and implications for the use of inhaled corticosteroids in the presence of oxidative stress in COPD. *Respir Res*. 2023;24(1):194.

Cejkova J, Ardan T, Simonová Z, Cejka C, Malec J, Dotrelová D, et al. Decreased expression of antioxidant enzymes in the conjunctival epithelium of dry eye (Sjögren's syndrome) and its possible contribution to the development of ocular surface oxidative injuries. *Histol Histopathol*. 2008;23(12):1477-83.

Chatzis L, Pezoulas VC, Ferro F, Gandolfo S, Donati V, Binutti M, et al. Sjögren's syndrome: the clinical spectrum of male patients. *J Clin Med*. 2020;9(8):2620.

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

Choudhary R, Reddy SS, Nagaraju R, Nagi R, Rathore P, Sen R. Effectiveness of pharmacological interventions for Sjögren syndrome - a systematic review. *J Clin Exp Dent* 2023; 15(1): e51-63.

Classificação Socioeconômica da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), 2016. <http://www.abep.org/>. Acessado em janeiro de 2021.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36)/Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39:143-50.

Coles LD, Tuite PJ, Öz G, Mishra UR, Kartha RV, Sullivan KM, et al. Repeated-dose oral N-acetylcysteine in Parkinson's disease: pharmacokinetics and effect on brain glutathione and oxidative stress. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(2):158-67.

da Mata ADSP, Marques DNDS, Freitas FMF, Amaral JPAR, Trindade RTVMR, Barcelos FAD, et al. Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory. *Oral Dis*. 2012;18(3):293-8.

Danilovic A, Lucon AM, Srougi M, Shimizu MHM, Ianhez LE, Nahas WC, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on early outcomes of deceased renal transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43(5):1443-9.

Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Benyoussef AA, Boisrame S, Cochener B, Cornec B, et al. French national diagnostic and care protocol for Sjögren's disease. *Rev Med Interne*. 2023;44(8):423-57.

Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(12):1955-62.

Doğru G, Balkarli A, Doğru A. Chronic non-productive cough in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arch Rheumatol*. 2017;32(4):303-8.

Eliason E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl ML. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69 Suppl 1:25-32.

Fana V, Dohn UM, Krabbe S, Terslev L. Application of the OMERACT Grey-scale Ultrasound Scoring System for salivary glands in a single-centre cohort of patients with suspected Sjögren's syndrome. *RMD Open*. 2021;7(2):e001516.

Felisbino MB, Steidle LJ, Gonçalves-Tavares M, Pizzichini MM, Pizzichini E. Leicester Cough Questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2014;40(3):213-21.

Flores-Chavéz A, Brito-Zerón P, Ng WF, Szántó A, Rasmussen A, Priori R, et al. Influence of exposure to climate-related hazards in the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(12):2437-47.

French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough specific quality-of-life questionnaire. *Chest*. 2002;121(4):1123-31.

Goules AV, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. Insight into pathogenesis of Sjogren's syndrome: dissection on autoimmune infiltrates and epithelial cells. *Clin Immunol*. 2017;182:30–40.

Iannitti T, Rottigni V, Palmieri B. Role of free radicals and antioxidant defences in oral cavity-related pathologies. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(9):649-61.

Ibáñez-Cabellos JS, Pallardó FV, García-Gimenéz JL, Seco-Cervera M. Oxidative stress and epigenetics: miRNA involvement in rare autoimmune diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2023;25;12(4):800.

Inanc N, Sahinkaya Y, Mumcu G, Özdemir FT, Paksoy A, Ertürk Z, et al. Evaluation of salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome: does it reflect clinical activity and outcome of the disease? *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 118(3):140-5.

Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Nieuw Amerongen AV. Sialometry and sialochemistry: diagnostic tools for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(12):1110-6.

Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern Med Rev*. 1998;3(2):114-27.

Kurimoto C, Kawano S, Tsuji G, Hatachi S, Jikimoto T, et al. Thioredoxin may exert a protective effect against tissue damage caused by oxidative stress in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2035-43.

Lai ZW, Hanczko R, Bonilla E, Caza TN, Clair B, Bartos A, et al. N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2937-46.

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, Hetzel S, Vanwormer JJ, Bartels CM. Sex hormones, body mass index, and related comorbidities associated with developing Sjögren's disease: a nested case-control study. *Clin Rheumatol*. 2022;41(10):3065-74.

Miyamoto ST, Valim V, Fisher BA. Health-related quality of life and costs in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(6):2588-601.

Norheim KB, Jonsson G, Harboe E, Hanasand M, Gøransson L, Omdal R. Oxidative stress, as measured by protein oxidation, is increased in primary Sjögren's syndrome. *Free Radic Res*. 2012;46(2):141-6.

Pagano G, Castello G, Pallardó FV. Sjögren's syndrome-associated oxidative stress and mitochondrial dysfunction: prospects for chemoprevention trials. *Free Radic Res*. 2013;47(2):71-3.

Paganotti MA, Valim V, Serrano ÉV, Miyamoto ST, Giovelli RA, Santos MC. 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.

Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:247-55.

Pedre B, Barayeu U, Ezeriņa D, Dick TP. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): the emerging role of H₂S and sulfane sulfur species. *Pharmacol Ther*. 2021;228:107916.

Prigol AM, Tenório MB, Matschinske R, Gehlen ML, Skare T. Translation and validation of ocular surface disease index to Portuguese. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75(1):24-8.

Priori R, Mastromanno L, Izzo R. What about glucocorticoids in primary Sjögren's syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 126(4):237-44.

Raghu G, Berk M, Campochiaro PA, Jaeschke H, Marenzi G, et al. The multifaceted therapeutic role of N-acetylcysteine (NAC) in disorders characterized by oxidative stress. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(8):1202-24.

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

Retamozo S, Acar-Denizli N, Horváth IF, Ng WF, Rasmussen A, Dong X, et al. Influence of the age at diagnosis in the disease expression of primary Sjögren syndrome. Analysis of 12,753 patients from the Sjögren Big Data Consortium. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 133(6):166-74.

Ryo K, Yamada H, Nakagawa Y, Tai Y, Obara K, Inoue H, et al. Possible involvement of oxidative stress in salivary gland of patients with Sjogren's syndrome. *Pathobiology*. 2006;73(5):252-60.

Sahasrabudhe SA, Terluk MR, Kartha RV. N-acetylcysteine pharmacology and applications in rare diseases-repurposing an old antioxidant. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(7):1316.

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

Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):382-9.

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.

Shimizu T, Nakamura H, Kawakami A. Role of the innate immunity signaling pathway in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3090.

Sowjanya Sree K, Padmaja V. Oxidative stress induced by destruxin from *Metarhizium anisopliae* (Metch.) involves changes in glutathione and ascorbate metabolism and instigates ultrastructural changes in the salivary glands of *Spodoptera litura* (Fab.) larvae. *Toxicon.* 2008;51(7):1140-1150.

Srivastava A, Makarenkova HP. Innate immunity and biological therapies for the treatment of Sjögren's syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9172.

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.

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.

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

Walters MT, Rubin CE, Keightley SJ, Ward CD, Cawley MI. A double-blind, cross-over, study of oral N-acetylcysteine in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1986;61(Suppl):253-8.

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.

Ye M, Lin W, Zheng J, Lin S. N-acetylcysteine for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2472-85.

Yilmaz CN, Gemcioglu E, Baser S, Erten S, Erel O. Thiol/disulfide homeostasis impaired in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Med Biochem*. 2021;40(3):270-6.

ANEXOS

8.1 Autorização para reprodução da figura

14/02/2025, 18:31 E-mail de Hospital das Clínicas - Enc: Thank you for your order with RightsLink / Elsevier

 SANDRA GOFINET PASOTO <sandra.pasoto@hc.fm.usp.br>

Enc: Thank you for your order with RightsLink / Elsevier
1 mensagem

Juliana gennari <juliana_gennari@yahoo.com.br> 14 de fevereiro de 2025 às 18:27
Responder a: Juliana gennari <juliana_gennari@yahoo.com.br>
Para: SANDRA GOFINET PASOTO <sandra.pasoto@hc.fm.usp.br>, "Sandra G. Pasoto" <sandragpasoto@gmail.com>

Yahoo Mail – E-mail Simplificado

— Mensagem encaminhada —
De: "no-reply@email.copyright.com" <no-reply@email.copyright.com>
Para: "juliana_gennari@yahoo.com.br" <juliana_gennari@yahoo.com.br>
Cc:
Enviada: qua., 29 29e jan. 29e 2025 às 10:40
Assunto: Thank you for your order with RightsLink / Elsevier



Thank you for your order!

Dear Ms. Juliana Gennari,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Universidade de São Paulo
Order Date:	Jan 29, 2025
Order Number:	5958201005945
Publication:	Toxicon
Title:	Oxidative stress induced by destruxin from <i>Metarhizium anisopliae</i> (Metch.) involves changes in glutathione and ascorbate metabolism and instigates ultrastructural changes in the salivary glands of <i>Spodoptera litura</i> (Fab.) larvae
Type of Use:	reuse in a thesis/dissertation
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=docs55bb50&view=pt&search=all&permthid=thread-f:1824069722860092311%7Cmsg-f:1824069722860092...> 1/2

8.2 Parecer da CAPPesq

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo clínico prospectivo randomizado e duplo-cego controlado da N-acetilcisteína para do tratamento dos sintomas de secura decorrentes da síndrome de Sjögren primária

Pesquisador: Sandra Gofinet Pasoto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 24088719.4.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.735.534

Apresentação do Projeto:

A N-acetilcisteína (NAC) possibilita a eliminação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e possui um efeito anti-inflamatório. Por esse motivo, a NAC vem sendo utilizada e pesquisada no tratamento de diversas doenças, como nas doenças autoimunes. Tais doenças geram um processo de estresse oxidativo decorrente do quadro de inflamação crônica, que promove um desequilíbrio entre os níveis de EROs e a capacidade celular para eliminar os intermediários reativos e reparar o dano resultante através de antioxidantes. O desequilíbrio entre a produção de radicais livres de oxigênio e as espécies antioxidantes também pode estar envolvido na patogênese da síndrome de Sjögren primária (SSp). De fato, foram detectados níveis aumentados de marcadores do estresse oxidativo em amostras de biópsia de glândulas salivares menores desses pacientes. Até o momento, o tratamento da SSp não está bem estabelecido e também não é capaz de modificar a evolução da doença, sendo muitas vezes apenas sintomático, em parte pela falta de conhecimento aprofundado em relação à etiologia e fisiopatogenia da doença. Além disso, existem poucos dados na literatura quanto à verdadeira eficácia da NAC no tratamento da SSp e os poucos estudos existentes avaliaram populações heterogêneas (incluindo pacientes com outras causas de síndrome sicca) e não utilizaram os instrumentos validados para a mensuração do índice de sintomas e da atividade da doença. Assim, o presente estudo clínico randomizado duplo-cego tem por objetivo avaliar a eficácia da NAC no controle dos sintomas de síndrome sicca em uma população homogênea de pacientes com SSp (não apenas quanto aos critérios de classificação, mas também quanto ao baixo índice de atividade sistêmica da doença à entrada no estudo) através de testes amplamente aceitos na literatura. Adicionalmente, estudaremos a possível atuação da NAC sobre o estresse oxidativo no sangue periférico e na saliva desses pacientes.



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



Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O presente estudo clínico randomizado duplo-cego com duração de 12 semanas foi desenvolvido para avaliar os possíveis benefícios do uso da Nacetilcisteína a curto prazo em pacientes adultos (até 69 anos de idade), do sexo feminino, com SSp e doença sistêmica estável, sendo o nosso objetivo primário observar a possível melhora dos sintomas de xerostomia e xeroftalmia através da queda de pelo menos 1 ponto no valor do ESSPRI (Paganotti et al., 2015).

Objetivo Secundário:

Observar a possível melhora do sintoma de xerostomia através da queda de pelo menos 6 pontos no Inventário de Xerostomia (Fidelix et al., 2018). Serão também considerados: - a possível melhora do fluxo salivar estimulado e não estimulado; - a possível melhora do questionário de secura ocular, Ocular Surface Disease Index – OSDI (Prigol et al., 2012), bem como dos testes objetivos oculares; - a possível melhora do estresse oxidativo nos soro e na saliva dos pacientes com SSp; - e a possível melhora das provas de atividade inflamatória.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS E DESCONFORTOS: A coleta dos exames de sangue poderá causar um pouco de dor ou inchaço no braço. Também queremos informar o Sr./Sra. sobre os possíveis efeitos colaterais da N-acetilcisteína: às vezes esse “remédio” pode causar alergias, náuseas, vômitos, diarreia e “irritação do intestino”. Pacientes com úlcera no estômago não podem tomar esse “remédio”. Benefícios:

BENEFÍCIOS: O principal benefício será saber se o “remédio” melhora os sintomas de secura ocular e oral e se está fazendo um bom controle da inflamação da sua doença no sangue e na saliva. Não existem benefícios financeiros nem para o Sr./Sra. nem para os pesquisadores. Se o Sr./Sra. desejar, poderemos informar os resultados de exames de “inflamação” no sangue e na saliva, mas só após os 3 meses do estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante, sobre um aspecto importante do tratamento de uma doença que não é rara no nosso meio. Projeto bem estruturado e com apoio de uma agência de fomento à pesquisa.

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos presentes e bastante adequados. Em particular o TCLE foi redigido de forma clara, completa, elucidativa, com linguagem acessível e ao mesmo tempo perfeitamente adequada do ponto de vista técnico.

Recomendações:

Aprovação sem ressalvas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em condições de aprovação sem pendências.

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.

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1402333.pdf	23/10/2019 11:33:58		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO_COMPLETA_231019.Pdf	23/10/2019 11:33:26	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo1TERMODECONSENTIMENTO151019.docx	15/10/2019 17:21:55	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Outros	CARTA_DOUTORADO.pdf	15/10/2019 12:29:25	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Outros	DECLARACAO_ANUENCIA_CO_PESQUISADOR.pdf	15/10/2019 12:28:11	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Outros	Capa_Projeto_Assinado.pdf	14/10/2019 15:44:47	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	14/10/2019 15:42:35	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Orçamento	DECLARACAO_CUSTO_RECURSO_UNIDADE.pdf	14/10/2019 15:42:14	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SSpNAC210819.docx	03/09/2019 13:45:46	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Outros	Anexo4QuestionariodeXeroftalmia.docx	21/08/2019 10:57:08	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Outros	Anexo7QuestionariodeTosse.pdf	21/08/2019 10:35:57	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Outros	Anexo6SF36.doc	21/08/2019 10:35:07	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Outros	Anexo5ESSPRI.pdf	21/08/2019 10:34:25	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Outros	Anexo3InventariodeXerostomia.docx	21/08/2019 10:33:32	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito
Outros	Anexo2ESSDAI.doc	21/08/2019 10:31:51	Sandra Gofinet Pasoto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 29 de Novembro de 2019

Assinado por:
Joel Faintuch
(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)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8.2 Protocolo de pesquisa

PROJETO:

EFICÁCIA DA N-ACETILCISTEÍNA NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS DE SECURA DA DOENÇA DE SJÖGREN: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO POR PLACEBO

NOME _____ RGHC: _____	DA _____ Data de nascimento: ____/____/____	PACIENTE: _____ Idade: _____ anos
COR (avaliação do médico): () Branca () Negra () Índia () Mulata () Asiática () Outro: _____ RAÇA (ancestrais - pais e avós referidos pelo paciente): () Branco () Negro () Índio () Mulato () Asiático () Desconhecido () Outro: _____ _____		
Profissão: _____ Escolaridade: _____ (anos) Telefone: () _____ () _____		

DATA DA INCLUSÃO NO PROJETO: ____/____/____

Próximos agendamentos:

D0 ____/____/____	Lab 0 ____/____/____	____/____/____
D30 ____/____/____	Lab 1 ____/____/____	____/____/____
D90 ____/____/____	Lab 2 ____/____/____	____/____/____

Critérios de Inclusão		
1. Doença de Sjögren (conforme a Classificação do Consenso Americano-europeu de 2002 e/ou <i>American College of Rheumatology</i> (ACR) e da <i>European League Against Rheumatism</i> (EULAR) de 2016	☐ Sim	☐ Não
2. Idade ≥ 18 anos e ≤ 75 anos	☐ Sim	☐ Não
3. Concordância em participar do estudo conforme assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	☐ Sim	☐ Não
4. Sexo feminino	☐ Sim	☐ Não
5. Não apresentar outras doenças autoimunes sistêmicas associadas, tais como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, dermatopolimiosite, doença mista do tecido conectivo, espondiloartrites, colangite biliar primária e hepatite autoimune	☐ Sim	☐ Não
6. Apresentar sintomas de síndrome sicca	☐ Sim	☐ Não
7. Apresentar doença sistêmica estável ou em baixa atividade a pelo menos 6 meses, definida como ESSDAI ≤ 5	☐ Sim	☐ Não
8. Sem uso de pilocarpina ou cevimeлина à entrada no estudo	☐ Sim	☐ Não
9. Não estar em uso de N-acetilcisteína há pelo menos 1 mês antes da entrada no estudo	☐ Sim	☐ Não

Critérios de Exclusão		
1. Diabetes	☐ Não	☐ Sim
2. Sarcoidose	☐ Não	☐ Sim
3. História prévia de radioterapia de cabeça e pescoço ou de iodoterapia	☐ Não	☐ Sim
4. Sorologias positivas para HIV	☐ Não	☐ Sim
5. Sorologias positivas para hepatites B e C	☐ Não	☐ Sim
6. Doença enxerto <i>versus</i> hospedeiro	☐ Não	☐ Sim
7. Doença relacionada à IgG4	☐ Não	☐ Sim
8. Uso atual de antidepressivos tricíclicos e anti-histamínicos	☐ Não	☐ Sim
9. Uso atual de prednisona em dose ≥ 20 mg/dia	☐ Não	☐ Sim
10. Uso atual de pilocarpina ou cevimelina	☐ Não	☐ Sim
11. Uso atual de terapia biológica	☐ Não	☐ Sim
12. Tabagismo	☐ Não	☐ Sim
13. Etilismo	☐ Não	☐ Sim
14. Cirrose hepática e doença renal crônica	☐ Não	☐ Sim

AVALIAÇÃO CLÍNICA

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

Idade ao diagnóstico: ____anos

Já teve a menopausa? () Sim () Não Idade da menopausa: ____anos

Comorbidades:

Tabagismo prévio	() Sim () Não	
Tabagismo atual	() Sim () Não	Número de cigarros/dia: ____
Dislipidemia	() Sim () Não	
Doença arterial coronariana	() Sim () Não	
Diabetes	() Sim () Não	
Hipertensão arterial	() Sim () Não	
Hipotireoidismo	() Sim () Não	
Hipertireoidismo	() Sim () Não	

Outras: _____

Medicamentos (uso prévio):

Hidroxicloroquina	☐ Sim ☐ Não	Ciclosporina	☐ Sim ☐ Não
Prednisona	☐ Sim ☐ Não	Ciclofosfamida	☐ Sim ☐ Não
Pulso metilprednisolona	☐ Sim ☐ Não	Rituximabe	☐ Sim ☐ Não
Metotrexato	☐ Sim ☐ Não	Belimumabe	☐ Sim ☐ Não
Azatioprina	☐ Sim ☐ Não	Abatacept	☐ Sim ☐ Não
Micofenolato mofetil	☐ Sim ☐ Não		

Outras: _____

Perfil de autoanticorpos:

Anti-Ro	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem	Anti-DNA*	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem
Anti-La	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem	Anti-RNP	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem
FR	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem	Anti-Sm	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem
Anti-CCP	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem	Anti-P	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem
Crio	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem	aCL IgG	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem
Anca C	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem	aCL IgM	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem
Anca P	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem	LAC	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem
FAN	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem	Anti-β2 IgG	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem
Padrão FAN	_____	Anti-β2 IgM	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem
		Anti Jo1	☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não tem
		*Crithidia	

Medidas antropométricas e sinais vitais:

	D0	D30	D90
Data	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Peso			
Altura			
P.A.			

CIRC. ABDOM.			
--------------	--	--	--

Medicamentos atuais:

	D0	D30	D90
Hidroxicloroquina (HCQ)	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Dose (mg/dia)			
Tempo de uso (anos)			
Dose cumulativa (g)			
Prednisona	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Dose (mg/dia)			
Tempo de uso (anos)			
Dose cumulativa (g)			
Pulso de metilprednisolona	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Dosagem			
Micofenolato mofetil	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Dose (g/dia)			
Tempo de uso (anos)			
Azatioprina	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Dose (mg/dia)			
Tempo de uso (anos)			
Metotrexato	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Dose (mg/semana)			
Tempo de uso (anos)			
Ciclosporina	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Dose (mg/dia)			
Tempo de uso (anos)			
Ciclofosfamida	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Dosagem			
Tempo de uso			
Anti-hipertensivos	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Quais			
Doses			
Hipolipemiantes	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Quais			
Doses			
Levotiroxina	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Dose (mcg/dia)			
Lágrimas artificiais	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
N de vezes/dia			
Gel ocular			
N de vezes/dia			
Saliva artificial			
N de vezes/dia			
Gel oral			
N de vezes/dia			
Óleo de linhaça			
Dosagem			

Antidepressivos/ciclobenzaprina	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Quais			
Doses			
Analgésicos	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Quais			
Doses			

Outras: _____

Tratamentos cirúrgicos atuais:

	D0	D30	D90
Plugs	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não

Contraceptivos hormonais, terapia de reposição hormonal atual:

	D0	D30	D90
Contraceptivos hormonais	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Qual			
Terapia de reposição hormonal	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Qual			

Exames:

	D0	D30	D90
Data da coleta	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Código da amostra no LIM			
Nível sanguíneo de acetilcisteína			
Nível salivar de acetilcisteína			
Níveis séricos de TBARS			
Níveis salivares de TBARS			
Hemoglobina			
Leucócitos			
Neutrófilos			
Linfócitos			
Plaquetas			
Ureia			
Creatinina			
TGO			
TGP			
Fosfatase alcalina			
Gamo-GT			
CPK			
IgG			
Gamaglobulina			
C3			
C4			
PCR			
VHS			
pH (gasometria venosa)			
Bicarbonato			
Colesterol total			
LDL			
HDL			
VLDL			
Triglicérides			
Relação prot/creat - urina isolada			
Urina I			
- Leuco/campo			
- Eritro/campo			
- Cilindro/campo			

Instrumentos de avaliação clínica da doença:

Inventario de xerostomia (Adaptação para língua portuguesa)

(Thomson *et al.*, 1999; Da Mata *et al.*, 2012)

	D0	D30	D90
Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)
Sinto a boca seca durante as refeições	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)
Levanto-me de noite para beber	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)
Sinto a boca seca	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)
Tenho dificuldade em comer alimentos secos	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)
Chupo rebuçados ou pastilhas para a tosse para aliviar a secura da boca	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)
Tenho dificuldade em engolir certos alimentos	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)
Sinto a pele da cara seca	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)

Sinto os olhos secos	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)
Sinto os lábios secos	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)
Sinto o interior do nariz seco	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)	() Nunca (1) () Quase nunca (2) () Ocasionalmente (3) () Com relativa frequência (4) () Com frequência (5)
TOTAL			

O questionário vai de 11 pontos à 55 pontos, sendo que quanto mais próximo deste último valor, pior a xerostomia.

Questionário de xerofthalmia (Ocular Surface Disease Index - OSDI) – D0
(Adaptação para língua portuguesa)
 (Schiffman *et al.*, 2000; Prigol *et al.*, 2012)

Pergunte ao paciente as 12 perguntas seguintes e circule o número na caixa que melhor representa cada resposta. Então preencha as caixas A, B, C, D e E de acordo com cada situação.

Na semana passada você já sentiu algum desses sintomas?

	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana
1. Claridade incomoda os olhos	4	3	2	1	0
2. Sensação de areia nos olhos	4	3	2	1	0
3. Ardência nos olhos	4	3	2	1	0
4. Visão embaçada	4	3	2	1	0
5. Visão ruim	4	3	2	1	0
Somatória das respostas de 1 a 5 (A)					

Você deixou de fazer, ou não conseguiu fazer direito alguma das coisas abaixo por causa dos olhos? (Perguntar se a pessoa sabe fazer ou utilizar os itens abaixo, caso a resposta seja negativa marcar Não se aplica)						
	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
6. Ler	4	3	2	1	0	Não se aplica
7. Dirigir a noite	4	3	2	1	0	Não se aplica
8. Usar o computador ou caixa eletrônico	4	3	2	1	0	Não se aplica
9. Assistir televisão	4	3	2	1	0	Não se aplica
Somatória das respostas de 6 a 9 (B)						

Você já sentiu incomodo ou desconforto em alguma dessas situações na semana passada?						
	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
10. O vento incomoda os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
11. Lugares secos incomodam os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
12. Lugares com ar condicionado incomodam os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
Somatória das respostas de 10 a 12 (C)						

Adicione o resultado parcial de A, B, C, para obter D (D = a soma do resultado para todas questões respondidas)	
--	--

Número total de perguntas respondidas (não inclua as respostas: Não se aplica)	
---	--

T0	Score OSDI = Dx25 / N° de perguntas respondidas 0 – 12 Normal / 13 – 22 Leve / 23 – 32 Moderado / 33 – 100 Severo	
T1	Score OSDI = Dx25 / N° de perguntas respondidas 0 – 12 Normal / 13 – 22 Leve / 23 – 32 Moderado / 33 – 100 Severo	
T3	Score OSDI = Dx25 / N° de perguntas respondidas 0 – 12 Normal / 13 – 22 Leve / 23 – 32 Moderado / 33 – 100 Severo	

Questionário de xerofthalmia (Ocular Surface Disease Index - OSDI) – D30
(Adaptação para língua portuguesa)
 (Schiffman *et al.*, 2000; Prigol *et al.*, 2012)

Pergunte ao paciente as 12 perguntas seguintes e circule o número na caixa que melhor representa cada resposta. Então preencha as caixas A, B, C, D e E de acordo com cada situação. Na semana passada você já sentiu algum desses sintomas?						
	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
1. Claridade incomoda os olhos	4	3	2	1	0	
2. Sensação de areia nos olhos	4	3	2	1	0	
3. Ardência nos olhos	4	3	2	1	0	
4. Visão embaçada	4	3	2	1	0	
5. Visão ruim	4	3	2	1	0	

Somatória das respostas de 1 a 5 (A)							
Você deixou de fazer, ou não conseguiu fazer direito alguma das coisas abaixo por causa dos olhos? (Perguntar se a pessoa sabe fazer ou utilizar os itens abaixo, caso a resposta seja negativa marcar Não se aplica)							
	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana		
6. Ler	4	3	2	1	0	Não se aplica	
7. Dirigir a noite	4	3	2	1	0	Não se aplica	
8. Usar o computador ou caixa eletrônico	4	3	2	1	0	Não se aplica	
9. Assistir televisão	4	3	2	1	0	Não se aplica	
Somatória das respostas de 6 a 9 (B)							

Você já sentiu incomodo ou desconforto em alguma dessas situações na semana passada?							
	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana		
10. O vento incomoda os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica	
11. Lugares secos incomodam os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica	
12. Lugares com ar condicionado incomodam os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica	
Somatória das respostas de 10 a 12 (C)							

Adicione o resultado parcial de A, B, C, para obter D (D = a soma do resultado para todas questões respondidas)							
--	--	--	--	--	--	--	--

Número total de perguntas respondidas (não inclua as respostas: Não se aplica)							
---	--	--	--	--	--	--	--

T0	Score OSDI = Dx25 / N° de perguntas respondidas 0 – 12 Normal / 13 – 22 Leve / 23 – 32 Moderado / 33 – 100 Severo	
T1	Score OSDI = Dx25 / N° de perguntas respondidas 0 – 12 Normal / 13 – 22 Leve / 23 – 32 Moderado / 33 – 100 Severo	
T3	Score OSDI = Dx25 / N° de perguntas respondidas 0 – 12 Normal / 13 – 22 Leve / 23 – 32 Moderado / 33 – 100 Severo	

Questionário de xerofthalmia (Ocular Surface Disease Index - OSDI) – D90
(Adaptação para língua portuguesa)
 (Schiffman *et al.*, 2000; Prigol *et al.*, 2012)

Pergunte ao paciente as 12 perguntas seguintes e circule o número na caixa que melhor representa cada resposta. Então preencha as caixas A, B, C, D e E de acordo com cada situação.							
Na semana passada você já sentiu algum desses sintomas?							
	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana		
1. Claridade incomoda os olhos	4	3	2	1	0		
2. Sensação de areia nos olhos	4	3	2	1	0		
3. Ardência nos olhos	4	3	2	1	0		
4. Visão embaçada	4	3	2	1	0		
5. Visão ruim	4	3	2	1	0		
Somatória das respostas de 1 a 5 (A)							

Você deixou de fazer, ou não conseguiu fazer direito alguma das coisas abaixo por causa dos olhos?						
(Perguntar se a pessoa sabe fazer ou utilizar os itens abaixo, caso a resposta seja negativa marcar Não se aplica)						
	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
6. Ler	4	3	2	1	0	Não se aplica
7. Dirigir a noite	4	3	2	1	0	Não se aplica
8. Usar o computador ou caixa eletrônico	4	3	2	1	0	Não se aplica
9. Assistir televisão	4	3	2	1	0	Não se aplica
Somatória das respostas de 6 a 9 (B)						

Você já sentiu incomodo ou desconforto em alguma dessas situações na semana passada?						
	Os 7 dias na semana	5 a 6 dias na semana	3 a 4 dias na semana	1 a 2 dias na semana	Nenhum dia na semana	
10. O vento incomoda os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
11. Lugares secos incomodam os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
12. Lugares com ar condicionado incomodam os olhos	4	3	2	1	0	Não se aplica
Somatória das respostas de 10 a 12 (C)						

Adicione o resultado parcial de A, B, C, para obter D (D = a soma do resultado para todas questões respondidas)	
--	--

Número total de perguntas respondidas (não inclua as respostas: Não se aplica)	
---	--

T0	Score OSDI = $D \times 25 / N^\circ$ de perguntas respondidas 0 – 12 Normal / 13 – 22 Leve / 23 – 32 Moderado / 33 – 100 Severo	
T1	Score OSDI = $D \times 25 / N^\circ$ de perguntas respondidas 0 – 12 Normal / 13 – 22 Leve / 23 – 32 Moderado / 33 – 100 Severo	
T3	Score OSDI = $D \times 25 / N^\circ$ de perguntas respondidas 0 – 12 Normal / 13 – 22 Leve / 23 – 32 Moderado / 33 – 100 Severo	

EULAR Sjögren Syndrome Reported Index (ESSPRI) – D0

(Seror et al., 2011; Paganotti et al., 2015)

1) Quanto severa tem sido a sua secura durante as duas últimas semanas?

Sem secura												Máxima secura imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

2) Quanto severa tem sido a sua fadiga durante as duas últimas semanas?

Sem fadiga												Máxima fadiga imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

3) Quanto severa tem sido a sua dor (dores articulares ou musculares em seus braços ou pernas) durante as duas últimas semanas.

Sem dor												Máxima dor imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

	Pergunta 1	Pergunta 2	Pergunta 3	TOTAL
D0				
D30				
D90				

EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index – ESSPRI

Média de escalas numéricas 0 – 10:

- Secura
- Fadiga
- Dor em membros

De preferência de autopreenchimento se o paciente conseguir.

EULAR Sjögren Syndrome Reported Index (ESSPRI I) – D30(Seror *et al.*, 2011; Paganotti *et al.*, 2015)

4) Quanto severa tem sido a sua secura durante as duas últimas semanas?

Sem secura												Máxima secura imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

5) Quanto severa tem sido a sua fadiga durante as duas últimas semanas?

Sem fadiga												Máxima fadiga imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

6) Quanto severa tem sido a sua dor (dores articulares ou musculares em seus braços ou pernas) durante as duas últimas semanas.

Sem dor												Máxima dor imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

	Pergunta 1	Pergunta 2	Pergunta 3	TOTAL
D0				
D30				
D90				

EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index – ESSPRI

Média de escalas numéricas 0 – 10:

- Secura
- Fadiga
- Dor em membros

De preferência de autopreenchimento se o paciente conseguir.

EULAR Sjögren Syndrome Reported Index (ESSPRI I) – D90(Seror *et al.*, 2011; Paganotti *et al.*, 2015)

7) Quanto severa tem sido a sua secura durante as duas últimas semanas?

Sem secura												Máxima secura imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

8) Quanto severa tem sido a sua fadiga durante as duas últimas semanas?

Sem fadiga												Máxima fadiga imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

- 9) Quanto severa tem sido a sua dor (dores articulares ou musculares em seus braços ou pernas) durante as duas últimas semanas.

Sem dor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Máxima dor imaginável
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

	Pergunta 1	Pergunta 2	Pergunta 3	TOTAL
D0				
D30				
D90				

EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index – ESSPRI

Média de escalas numéricas 0 – 10:

- Secura
- Fadiga
- Dor em membros

De preferência de autopreenchimento se o paciente conseguir.

ESSDAI (*EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*)

(Seror *et al.*, 2010; Serrano *et al.*, 2013)

Domínio Constitucional [Não avaliar sintomas não relacionados à doença, como febre de origem infecciosa, perda voluntária de peso.]		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência dos seguintes sintomas	0	0	0
Baixa Atividade	Febre moderada ou intermitente (37,5 - 38,5°C)/ suores noturnos Perda de peso involuntária de 5 a 10% do peso corporal	1	1	1
Moderada Atividade	Febre alta (> 38,5°C)/ suores noturnos Perda de peso involuntária de > 10% do peso corporal	2	2	2

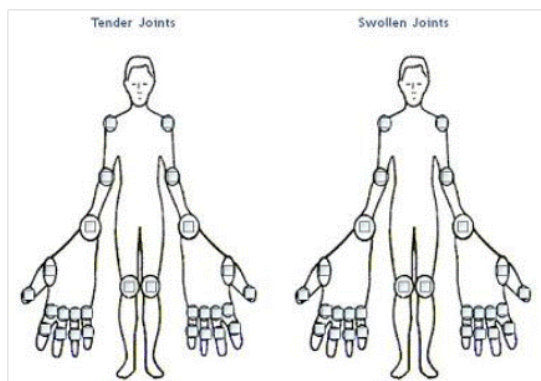
Domínio de Linfadenopatia		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência das seguintes características	0	0	0
Baixa Atividade	Linfadenomegalia ≥ 1 cm em qualquer região ou ≥ 2 cm na região inguinal	1	1	1
Moderada Atividade	Linfadenomegalia ≥ 2 cm em qualquer região ou ≥ 3 cm em região inguinal ou esplenomegalia (cl clinicamente palpável ou avaliada por exame de imagem)	2	2	2
Alta Atividade	Doença proliferativa maligna das células B recente	3	3	3

Domínio Glandular [Não avaliar aumento do volume glandular não relacionado à doença, tais como litíase ou infecção.]		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência de aumento glandular	0	0	0
Baixa Atividade	Pequeno aumento glandular com: parótida aumentada (≤ 3 cm) ou aumento discreto submandibular ou lacrimal ¹	1	1	1
Moderada Atividade	Aumento glandular maior com: parótida aumentada (> 3 cm) ou aumento importante submandibular ou lacrimal ¹	2	2	2

¹A distinção entre aumento discreto ou importante do volume glandular submandibular ou lacrimal fica a critério médico.

Domínio Articular [Não avaliar envolvimento articular não relacionado à doença, como a osteoartrite.]		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento articular ativo no momento	0	0	0
Baixa Atividade	Artralgias nas mãos, punhos, tornozelos e pés acompanhados por rigidez matinal (> 30 min)	1	1	1
Moderada Atividade	1 a 5 sinovites dentre as 28 ²	2	2	2
Alta Atividade	≥ 6 sinovites dentre as 28 ²	3	3	3

²As 28 articulações incluídas no cálculo do DAS28 (*Disease Activity Score 28*) são ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos.



Domínio Cutâneo [Avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença ou envolvimento cutâneo não relacionado à doença.]		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento cutâneo ativo no momento	0	0	0
Baixa Atividade	Eritema multiforme	1	1	1
Moderada Atividade	Vasculite cutânea limitada, incluindo vasculite urticariforme ³ , ou púrpura limitada aos pés e tornozelos ou lúpus cutâneo subagudo	2	2	2
Alta Atividade	Vasculite cutânea difusa, incluindo vasculite urticariforme ³ , ou púrpura difusa ou úlceras relacionadas à vasculite	3	3	3

³Vasculite cutânea limitada envolve < 18% da área de superfície corporal; vasculite cutânea difusa envolve > 18% da área de superfície corporal. Área de superfície corporal (ASC) é definida utilizando a regra dos nove (usado para avaliar a extensão de queimaduras): palma (excluindo os dedos)= 1% ASC; cada membro inferior= 18% ASC; cada membro superior= 9% ACS; tronco (frontal)= 18% ASC; tronco (dorsal)= 18% ASC.

Domínio Respiratório [Avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença ou envolvimento respiratório não relacionado à doença (ex. cigarro).]		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento pulmonar ativo no momento	0	0	0
Baixa Atividade	Tosse persistente ou envolvimento brônquico sem nenhuma alteração ao raio X Ou evidência de doença pulmonar intersticial ao RX simples ou TCAR, com: nenhuma dispneia prova de função pulmonar normal	1	1	1
Moderada Atividade	Envolvimento pulmonar moderadamente ativo, tal como doença pulmonar intersticial diagnosticada por TCAR com: - dispneia aos grandes esforços (NYHA II) - ou prova de função pulmonar alterada dentro dos seguintes parâmetros: 70% > DLCO ≥ 40% e/ou 80% > CVF ≥ 60%	2	2	2
Alta Atividade	Envolvimento pulmonar altamente ativo como doença pulmonar intersticial diagnosticada por TCAR com: - dispneia aos pequenos esforços ou ao repouso (NYHA III, IV) - ou prova de função pulmonar alterada: DLCO < 40% e/ou CVF < 60%	3	3	3

Para o diagnóstico da doença pulmonar intersticial, a TCAR (tomografia computadorizada de alta resolução) ou radiografia simples são necessárias e devem ter sido realizadas nos últimos dois anos.

NYHA (classificação funcional da New York Heart Association); DLCO (prova de difusão de dióxido de carbono); CVF (capacidade vital forçada).

Domínio Renal [Avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença e envolvimento renal não relacionado à doença. Se a biópsia for feita, classificar a atividade baseada primeiramente nas características histológicas.]		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento renal ativo no momento: - proteinúria < 0,5 g/dL, nenhuma hematúria, nenhuma leucocitúria, nenhuma acidose, proteinúria estável de longa duração devido ao dano/ sequela	0	0	0
Baixa Atividade	Evidência de envolvimento específico da atividade renal limitada a: acidose tubular sem insuficiência renal envolvimento glomerular - com proteinúria (entre 0,5 e 1 g/dL) - sem hematúria ou insuficiência renal (TGF ≥ 60 mL/min)	1	1	1
Moderada Atividade	Moderada atividade renal: acidose tubular com insuficiência renal (TGF < 60 mL/min) envolvimento glomerular - com proteinúria entre 1 e 1,5 g/dL - sem hematúria ou insuficiência renal (TGF ≥ 60 mL/min) ou evidência histológica - glomerulonefrite - infiltração intersticial linfóide importante	2	2	2
Alta Atividade	Alta atividade renal: envolvimento glomerular - com proteinúria > 1,5 g/dL - ou hematúria - ou insuficiência renal (TGF < 60 mL/min) - ou evidência histológica de glomerulonefrite proliferativa crioglobulinemia relacionada ao envolvimento renal	3	3	3

TGF- taxa de filtração glomerular calculada com a fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Domínio Muscular [Não avaliar envolvimento muscular não relacionado à doença, tal como fraqueza devido a corticosteroides.]		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento muscular ativo no momento	0	0	0
Baixa Atividade	Miosite levemente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: ausência de fraqueza e creatinoquinase alterada ($N^* < CK \leq 2N$)	1	1	1
Moderada Atividade	Miosite moderadamente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: fraqueza (déficit máximo de 4/5); ou creatinoquinase elevada ($2N < CK \leq 4N$)	2	2	2
Alta atividade	Miosite altamente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: fraqueza (déficit $\leq 3/5$) ou creatinoquinase elevada ($> 4N$)	3	3	3

*N= normal (valor de referência); EMG= eletromiografia.

Domínio do Sistema Nervoso Periférico [Avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade ou envolvimento do sistema nervoso periférico não relacionado à doença.]		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento ativo do sistema nervoso periférico no momento	0	0	0
Baixa Atividade	Evidência de envolvimento ativo do sistema nervoso periférico, como: - polineuropatia periférica axonal diagnosticada pelo ECN/ ENMG - neuralgia do trigêmio (V nervo craniano)	1	1	1
Moderada Atividade	Evidência de envolvimento moderadamente ativo do sistema nervoso periférico, como: - neuropatia axonal motora e sensorial diagnosticada pelo ECN/ ENMG, sem déficit motor - neuropatia sensorial pura com a presença de vasculite crioglobulinêmica - gangliopatia ⁴ com sintomas restritos à ataxia moderada - polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP) ⁵ com deficiência funcional moderada (sem déficit motor ou ataxia) - envolvimento do nervo craniano de origem periférica (exceto trigêmio- V)	2	2	2
Alta Atividade	Evidência de envolvimento altamente ativo do sistema nervoso periférico, como: - neuropatia axonal motora e sensorial diagnosticada pela ECN/ ENMG com déficit motor $\leq 3/5$ - envolvimento do nervo periférico atribuído à vasculite (mononeurite múltipla) - ataxia severa atribuída à ganglionopatia ⁴ - polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP) ⁵ com deficiência funcional severa: déficit motor $\leq 3/5$ ou ataxia severa	3	3	3

⁴Deficiência sensorial pura com ataxia e deficiência difusa ou abolição do potencial sensitivo no ECN (estudo da condução nervosa).

⁵Poliradiculoneuropatia com sintomas clínicos sugestivos (déficit sensoriomotor dos 4 membros, déficit motor proximal, arreflexia generalizada, sintomas sensoriais iniciais afetando membros superiores e/ou associado a envolvimento do nervo craniano), nível de proteína aumentado e/ou ECN anormal (latência distal motora prolongada, velocidade da condução nervosa reduzida, latência prolongada da onda F, bloqueio da condução e/ou dispersão temporal).

Domínio do Sistema Nervoso Central [Avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença ou envolvimento do sistema nervoso central não relacionado à doença.]		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento do SNC ativo no momento	0	0	0
Moderada Atividade	Manifestações clínicas moderadamente ativas do SNC, como: - envolvimento de nervo craniano de origem central - neurite óptica - síndrome semelhante à esclerose múltipla com sintomas restritos à deficiência sensorial pura ou deficiência cognitiva comprovada	1	1	1
Alta Atividade	Manifestações clínicas altamente ativas do SNC, como: - vasculite cerebral com acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório - convulsões - mielite transversa - meningite linfocítica - síndrome semelhante à esclerose múltipla com déficit motor	2	2	2

Domínio Hematológico [Somente as citopenias autoimunes devem ser consideradas. Não avaliar citopenia que não esteja relacionada à doença, tal como deficiência de vitamina ou ferro, citopenia induzida por droga.]		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência de citopenia autoimune	0	0	0
Baixa Atividade	Citopenia de origem autoimune com: - neutropenia ⁶ ($1000 < \text{neutrófilos} < 1500/\text{mm}^3$) - ou anemia ⁷ ($10 < \text{Hb} < 12 \text{ g/dL}$) - ou trombocitopenia ⁸ ($100.000 < \text{plaquetas} < 150.000/\text{mm}^3$) - ou linfopenia ($500 < \text{linfócitos} < 1000/\text{mm}^3$)	1	1	1
Moderada Atividade	Citopenia de origem autoimune com: - neutropenia ⁶ ($500 \leq \text{neutrófilos} \leq 1000/\text{mm}^3$) - ou anemia ⁷ ($8 \leq \text{Hb} \leq 10 \text{ g/dL}$) - ou trombocitopenia ⁸ ($50.000 \leq \text{plaquetas} \leq 100.000/\text{mm}^3$) - ou linfopenia ($\leq 500/\text{mm}^3$)	2	2	2
Alta Atividade	Citopenia de origem autoimune com: - neutropenia ⁶ (neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$) - ou anemia ⁷ ($\text{Hb} < 8 \text{ g/dL}$) - ou trombocitopenia ⁸ (plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$)	3	3	3

⁶Neutropenia sem nenhuma etiologia conhecida.

⁷Anemia com o teste de Coombs positivo e aumento na contagem de reticulócitos.

⁸Trombocitopenia de origem periférica com nenhuma outra etiologia encontrada, ou em caso de dificuldades para realização de identificação de autoanticorpos antiplaquetas e/ou a presença de megacariócitos de aspirado de medula óssea e/ou anemia autoimune associada.

Domínio Biológico		D0	D30	D90
Nenhuma Atividade	Ausência de qualquer uma das seguintes alterações	0	0	0
Baixa Atividade	- pico clonal - ou hipocomplementemia- C4 ou C3 baixos ou CH50 - ou hipergamaglobulinemia ou nível de IgG entre 16 e 20 g/L	1	1	1
Moderada Atividade	- presença de crioglobulinemia - ou hipergamaglobulinemia ou nível alto de IgG > 20 g/L - ou início recente de ⁹ hipogamaglobulinemia ou diminuição recente de nível de IgG (< 5 g/L)	2	2	2

⁹Nos últimos 6 meses.

TOTAL			
--------------	--	--	--

ESSDAI global: atividade baixa 1-4; atividade moderada 5-13; atividade alta > 13.

QUESTIONÁRIO DE LEICESTER SOBRE TOSSE CRÔNICA (Leicester Cough Questionnaire) – D0
(Adaptação para língua portuguesa)
 (Felisbino *et al.*, 2014)

1 - Nas últimas 2 semanas, você sentiu dor no peito ou no estômago em consequência da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

2 - Nas últimas 2 semanas, você se incomodou pela produção de escarro (catarro) quando você tossiu?

1 Todas as vezes	2 A maior parte das vezes	3 Várias vezes	4 Algumas vezes	5 Ocasionalmente	6 Raramente	7 Nunca
---------------------	------------------------------	-------------------	--------------------	---------------------	----------------	------------

3 - Nas últimas 2 semanas, você se cansou por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

4 - Nas últimas 2 semanas, você sentiu que tinha controle sobre sua tosse?

1 Nenhum tempo	2 Quase nenhum tempo	3 Pouco tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Uma boa parte do tempo	6 A maior parte do tempo	7 O tempo todo
-------------------	-------------------------	------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------

5 - Com que frequência durante as últimas 2 semanas você se sentiu envergonhado por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

6 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse me deixou ansioso.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

7 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse interferiu no meu trabalho, ou em outros afazeres diários.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

8 - Nas últimas 2 semanas, eu senti que minha tosse interferiu no prazer de aproveitar minha vida.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

9 - Nas últimas 2 semanas, a exposição a cheiro de tinta ou fumaça me fez tossir.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

10 - Nas últimas 2 semanas, sua tosse atrapalhou o seu sono?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

11 - Nas últimas 2 semanas, quantas vezes ao dia você teve crises de tosse?

1 Todo tempo (continuamente)	2 A maior parte das vezes	3 Várias vezes durante o dia	4 Algumas vezes durante	5 Ocasionalmente durante o dia	6 Raramente	7 Nunca
---------------------------------	------------------------------	---------------------------------	----------------------------	-----------------------------------	----------------	------------

	durante o dia		o dia			
--	---------------	--	-------	--	--	--

12 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse me fez sentir frustrado.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

13 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse me fez sentir “de saco cheio”.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

14 - Nas últimas 2 semanas, você apresentou rouquidão em consequência de sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

15 - Nas últimas 2 semanas, mesmo com sua tosse, você teve muita energia?

1 Nenhum tempo	2 Quase nenhum tempo	3 Pouco tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Uma boa parte do tempo	6 A maior parte do tempo	7 O tempo todo
-------------------	-------------------------	------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------

16 - Nas últimas 2 semanas, você se preocupou que sua tosse pudesse indicar uma doença grave?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

17 - Nas últimas 2 semanas, você se preocupou que outras pessoas pensassem que havia algo errado com você, por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

18 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse interrompeu conversas ou telefonemas.

1 Todas as vezes	2 A maior parte das vezes	3 Várias vezes	4 Algumas vezes	5 Ocasionalmente	6 Raramente	7 Nunca
---------------------	------------------------------	-------------------	--------------------	---------------------	----------------	------------

19 - Nas últimas 2 semanas, eu sinto que minha tosse aborreceu meu companheiro(a), família ou amigos.

1 Toda vez que eu tusso	2 A maior parte das vezes que eu tusso	3 Várias vezes quando eu tusso	4 Algumas vezes quando eu tusso	5 Ocasionalmente quando eu tusso	6 Raramente	7 Nunca
----------------------------	---	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	----------------	------------

QUESTIONÁRIO DE LEICESTER SOBRE TOSSE CRÔNICA (Leicester Cough Questionnaire) – D30
(Adaptação para língua portuguesa)
 (Felisbino *et al.*, 2014)

1 - Nas últimas 2 semanas, você sentiu dor no peito ou no estômago em consequência da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

2 - Nas últimas 2 semanas, você se incomodou pela produção de escarro (catarro) quando você tossiu?

1 Todas as vezes	2 A maior parte das vezes	3 Várias vezes	4 Algumas vezes	5 Ocasionalmente	6 Raramente	7 Nunca
---------------------	------------------------------	-------------------	--------------------	---------------------	----------------	------------

3 - Nas últimas 2 semanas, você se cansou por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

4 - Nas últimas 2 semanas, você sentiu que tinha controle sobre sua tosse?

1 Nenhum tempo	2 Quase nenhum tempo	3 Pouco tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Uma boa parte do tempo	6 A maior parte do tempo	7 O tempo todo
-------------------	-------------------------	------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------

5 - Com que frequência durante as últimas 2 semanas você se sentiu envergonhado por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

6 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse me deixou ansioso.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

7 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse interferiu no meu trabalho, ou em outros afazeres diários.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

8 - Nas últimas 2 semanas, eu senti que minha tosse interferiu no prazer de aproveitar minha vida.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

9 - Nas últimas 2 semanas, a exposição a cheiro de tinta ou fumaça me fez tossir.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

10 - Nas últimas 2 semanas, sua tosse atrapalhou o seu sono?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

11 - Nas últimas 2 semanas, quantas vezes ao dia você teve crises de tosse?

1 Todo tempo (continuamente)	2 A maior parte das vezes	3 Várias vezes durante o dia	4 Algumas vezes durante	5 Ocasionalmente durante o dia	6 Raramente	7 Nunca
---------------------------------	------------------------------	---------------------------------	----------------------------	-----------------------------------	----------------	------------

	durante o dia		o dia			
--	---------------	--	-------	--	--	--

12 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse me fez sentir frustrado.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

13 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse me fez sentir “de saco cheio”.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

14 - Nas últimas 2 semanas, você apresentou rouquidão em consequência de sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

15 - Nas últimas 2 semanas, mesmo com sua tosse, você teve muita energia?

1 Nenhum tempo	2 Quase nenhum tempo	3 Pouco tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Uma boa parte do tempo	6 A maior parte do tempo	7 O tempo todo
-------------------	-------------------------	------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------

16 - Nas últimas 2 semanas, você se preocupou que sua tosse pudesse indicar uma doença grave?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

17 - Nas últimas 2 semanas, você se preocupou que outras pessoas pensassem que havia algo errado com você, por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

18 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse interrompeu conversas ou telefonemas.

1 Todas as vezes	2 A maior parte das vezes	3 Várias vezes	4 Algumas vezes	5 Ocasionalmente	6 Raramente	7 Nunca
---------------------	------------------------------	-------------------	--------------------	---------------------	----------------	------------

19 - Nas últimas 2 semanas, eu sinto que minha tosse aborreceu meu companheiro(a), família ou amigos.

1 Toda vez que eu tusso	2 A maior parte das vezes que eu tusso	3 Várias vezes quando eu tusso	4 Algumas vezes quando eu tusso	5 Ocasionalmente quando eu tusso	6 Raramente	7 Nunca
----------------------------	---	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	----------------	------------

QUESTIONÁRIO DE LEICESTER SOBRE TOSSE CRÔNICA (Leicester Cough Questionnaire) – D90
(Adaptação para língua portuguesa)
 (Felisbino *et al.*, 2014)

1 - Nas últimas 2 semanas, você sentiu dor no peito ou no estômago em consequência da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

2 - Nas últimas 2 semanas, você se incomodou pela produção de escarro (catarro) quando você tossiu?

1 Todas as vezes	2 A maior parte das vezes	3 Várias vezes	4 Algumas vezes	5 Ocasionalmente	6 Raramente	7 Nunca
---------------------	------------------------------	-------------------	--------------------	---------------------	----------------	------------

3 - Nas últimas 2 semanas, você se cansou por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

4 - Nas últimas 2 semanas, você sentiu que tinha controle sobre sua tosse?

1 Nenhum tempo	2 Quase nenhum tempo	3 Pouco tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Uma boa parte do tempo	6 A maior parte do tempo	7 O tempo todo
-------------------	-------------------------	------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------

5 - Com que frequência durante as últimas 2 semanas você se sentiu envergonhado por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

6 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse me deixou ansioso.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

7 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse interferiu no meu trabalho, ou em outros afazeres diários.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

8 - Nas últimas 2 semanas, eu senti que minha tosse interferiu no prazer de aproveitar minha vida.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

9 - Nas últimas 2 semanas, a exposição a cheiro de tinta ou fumaça me fez tossir.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

10 - Nas últimas 2 semanas, sua tosse atrapalhou o seu sono?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

11 - Nas últimas 2 semanas, quantas vezes ao dia você teve crises de tosse?

1 Todo tempo (continuamente)	2 A maior parte das vezes	3 Várias vezes durante o dia	4 Algumas vezes durante	5 Ocasionalmente durante o dia	6 Raramente	7 Nunca
---------------------------------	------------------------------	---------------------------------	----------------------------	-----------------------------------	----------------	------------

	durante o dia		o dia			
--	---------------	--	-------	--	--	--

12 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse me fez sentir frustrado.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

13 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse me fez sentir “de saco cheio”.

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

14 - Nas últimas 2 semanas, você apresentou rouquidão em consequência de sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

15 - Nas últimas 2 semanas, mesmo com sua tosse, você teve muita energia?

1 Nenhum tempo	2 Quase nenhum tempo	3 Pouco tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Uma boa parte do tempo	6 A maior parte do tempo	7 O tempo todo
-------------------	-------------------------	------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------

16 - Nas últimas 2 semanas, você se preocupou que sua tosse pudesse indicar uma doença grave?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

17 - Nas últimas 2 semanas, você se preocupou que outras pessoas pensassem que havia algo errado com você, por causa da sua tosse?

1 O tempo todo	2 A maior parte do tempo	3 Uma boa parte do tempo	4 Alguma parte do tempo	5 Pouco tempo	6 Quase nenhum tempo	7 Nenhum tempo
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------	-------------------------	-------------------

18 - Nas últimas 2 semanas, minha tosse interrompeu conversas ou telefonemas.

1 Todas as vezes	2 A maior parte das vezes	3 Várias vezes	4 Algumas vezes	5 Ocasionalmente	6 Raramente	7 Nunca
---------------------	------------------------------	-------------------	--------------------	---------------------	----------------	------------

19 - Nas últimas 2 semanas, eu sinto que minha tosse aborreceu meu companheiro(a), família ou amigos.

1 Toda vez que eu tusso	2 A maior parte das vezes que eu tusso	3 Várias vezes quando eu tusso	4 Algumas vezes quando eu tusso	5 Ocasionalmente quando eu tusso	6 Raramente	7 Nunca
----------------------------	---	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	----------------	------------

Fluxo salivar não-estimulado e estimulado
(Kalk *et al.*, 2001)

	D0	D30	D90
Data:	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Hora:			
Fluxo salivar não estimulado (5 minutos)			
Hora:			
Fluxo salivar estimulado (5 minutos)			

Teste de Schirmer
(Vitali *et al.*, 2002; Trevisan *et al.*, 2019)

	D0	D30	D90
Data:	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Hora:			
Schirmer			

Reações adversas ao Xarope – marque um X no espaço correspondente a reação apresentada

	D0	D30	D90
Hipersensibilidade/Alergia			
Cefaleia (dor de cabeça)			
Zumbido no ouvido			
Taquicardia			
Vômito			
Diarreia			
Estomatite			
Dor abdominal			
Náusea			
Febre			
Pressão arterial baixa			
Broncoespasmo (chiado no peito)			
Dispneia (falta de ar)			
Dispepsia (indigestão)			

Contagem de frascos

	D0	D30	D90
Data:	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Hora:			
Número de frascos vazios			

Escala de avaliação de adesão medicamentosa – ATM
(Adaptação para língua portuguesa)
(Delgado & Lima 2001)

	D0	D30	D90
O(a) Sr(a) esquece de tomar os seus remédios?	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca
O(a) Sr(a) costuma tomar seus remédios fora do horário?	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca
Quando o(a) Sr(a) está se sentindo melhor, o(a) Sr(a) para de tomar os seus remédios?	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca
Às vezes, se o(a) Sr(a) se sente pior tomando os seus remédios, o(a) Sr(a) para de tomá-los?	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca
Alguma vez o(a) Sr(a) tomou um ou mais comprimidos para a sua doença por sua iniciativa, após ter se sentido pior?	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca
Alguma vez o(a) Sr(a) interrompeu o tratamento para sua doença por que seus remédios acabaram?	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca	() ₁ Sempre () ₂ Quase sempre () ₃ Com frequência () ₄ Às vezes () ₅ Raramente () ₆ Nunca
Os remédios que o(a) Sr(a) está tomando estão melhorando a sua saúde?	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
TOTAL			

ACOMETIMENTOS DE SISTEMAS PELA DSj:

GLANDULAR: _____

EXTRAGLANDULAR:

Domínio:	Ano	Tipo	Complementares
Articular			_____ _____ _____
Cutâneo			_____ _____ _____
Fenômeno de Raynaud	() Sim () Não	-----	-----
Respiratório			TC tórax: _____ PFP: _____ _____
Renal			U/Cr: _____ Prot/Cr urina: _____ pH/bic: _____
Muscular			CPK: _____ ENMG: _____ _____ _____
SNC			RNM: _____ _____ _____
SNP			ENMG: _____ _____ _____
Hematológico			HMG: _____ _____ _____
Gastrointestinal			_____ _____ _____

VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos.	1	2	3
d) Subir vários lances de escada.	1	2	3
e) Subir um lance de escada.	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se.	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro.	1	2	3
h) Andar vários quarteirões.	1	2	3
i) Andar um quarteirão.	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se.	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
------------	------------------------	-----------------------	----------------------------	------------------------

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço.	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

Questionário Socioeconômico - CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL

	Não possui	1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e considerando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira <i>duplex</i>					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e <i>netbooks</i> e desconsiderando <i>tablets</i> , <i>palms</i> ou <i>smartphones</i>					
Quantidade de lavadoras de louças					
Quantidade de forno micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada em seu domicílio é proveniente de?

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

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

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

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

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

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

Classe socioeconômica: _____

8.4 Comprovante de publicação do artigo científico

FULL TEXT LINKS

Filters applied: 5 years. [Clear filters](#)

Randomized Controlled Trial Clin Exp Rheumatol. 2024 Dec;42(12):2427-2436.
doi: 10.55563/clinexprheumatol/dmd5dv. Epub 2024 Sep 27.

Efficacy of N-acetylcysteine for treating dryness symptoms of Sjögren's disease: randomised placebo-controlled double-blind clinical study

Juliana D'Agostino Gennari ¹, Giordano B H Deveza ¹, Carolina T Ribeiro ¹, Antonio C Seguro ²,
Nádia E Aikawa ¹, Maria Heloisa M Shimizu ³, Elaine Pires Leon ⁴, Lissiane K N Guedes ¹,
Léonard V K Kupa ¹, Clovis A A Silva ¹, Eloisa Bonfa ⁴, Sandra Gofinet Pasoto ⁵

Affiliations

PMID: 39360368 DOI: 10.55563/clinexprheumatol/dmd5dv

[Free article](#)

Abstract

Objectives: N-acetylcysteine (NAC) is used in Sjögren's disease (SjD) based on limited evidence. The aim of this study was to assess the efficacy of NAC for relieving dryness symptoms in SjD.

Methods: In this placebo-controlled double-blind trial, 60 adult SjD females (with low disease activity) were randomised to receive NAC (1,200 mg/day orally) or placebo. At baseline (D0), 30 days (D30) and 90 days (D90), all participants underwent the following evaluations: EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI), Ocular Surface Disease Index (OSDI), Xerostomia Inventory (XI), Leicester Cough Questionnaire (LCQ), unstimulated/stimulated salivary flow, Schirmer's test, and plasma levels of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), glutathione and NAC.

Results: At inclusion, both groups were balanced for age, ethnicity, disease duration, ESSPRI, OSDI, XI, Schirmer's test, salivary flow, ESSDAI and topical/systemic treatments ($p > 0.05$). No significant differences were observed between NAC and placebo groups on D30 and D90 regarding ESSPRI, XI, OSDI, LCQ, Schirmer's test, stimulated salivary flow, ESSDAI and topical/systemic treatments ($p > 0.05$). Unstimulated salivary flow was significantly higher in the placebo group on D90 ($p = 0.018$). NAC blood concentrations were significantly higher in the NAC group on D30 ($p = 0.018$) and D90 ($p < 0.001$), however, no differences were found in TBARS and glutathione. Further analysis showed decrease ≥ 1 in ESSPRI in the NAC compared with placebo group on D30 ($p = 0.045$), a result not found on D90 ($p = 0.696$).

Conclusions: NAC is recommended as a rescue therapy for SjD. However, our well-designed study provides novel evidence demonstrating its inefficacy for improving dryness symptoms or reducing oxidative stress.

Clinicaltrials: [gov-NCT04793646](https://clinicaltrials.gov/NCT04793646).

[PubMed Disclaimer](#)