

HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
HC-UFU

JOÃO MARCOS LEMOS MARTINS MIOTTO

Perfil clínico-imunológico e avaliação da atividade de doença em pacientes com Doença de Sjögren: estudo observacional em centro de referência brasileiro

Uberlândia/MG

2026

JOÃO MARCOS LEMOS MARTINS MIOTTO

Perfil clínico-imunológico e avaliação da atividade de doença em pacientes com Doença de Sjögren: estudo observacional em centro de referência brasileiro

Trabalho de Conclusão de Residência Médica em Clínica Médica apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de especialista.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientadora: Juliana Markus

Uberlândia/MG

2026



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA



ATA

Às 19:00 horas do dia 12 de março de 2026, de forma online, no endereço <https://conferenciaweb.rnp.br/sala/juliana-markus>, sessão gravada, reuniu-se em sessão pública, a Banca Examinadora de defesa do Trabalho de Conclusão de Residência Médica (TCRM) intitulado como “*Perfil clínico-imunológico e avaliação da atividade de doença em pacientes com Doença de Sjögren: estudo observacional em centro de referência brasileiro*”, de autoria do residente João Marcos Lemos Martins Miotto, **sob orientação da Dra Juliana Markus**.

A Banca examinadora foi composta por:

- 1) Saadallah Azor Fakhouri Filho
- 2) Phelip de Souza Xavier

Dando início aos trabalhos a presidente concedeu a palavra ao residente para exposição de seu trabalho por 40 (vinte e cinco) minutos, mais ou menos 5 (cinco) minutos. A seguir, a presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos examinadores, que passaram a arguir o residente por, no máximo, 15 minutos cada. Terminada a arguição que se desenvolveu dentro dos termos regulamentares, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final de 8,5, considerando o residente **Aprovado**.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Especialista, conforme determina a RESOLUÇÃO CONFAMED Nº 45, DE 16 DE ABRIL DE 2024.

O Certificado de Conclusão de Residência Médica será expedido após o cumprimento dos demais requisitos, conforme a legislação vigente da CNRM e normas da COREME-UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que, após lida e considerada em conformidade, foi assinada pela Banca Examinadora.

Assinaturas:

Orientadora: Juliana Markus

Avaliador 1: Saadallah Azor Fakhouri Filho

Avaliador 2: Phelip de Souza Xavier

Dedico este trabalho aos meus familiares, em especial à minha mãe, Cláudia, e à minha tia, Eloiza, pelo amor, apoio e incentivo constantes ao longo desta jornada.

AGRADECIMENTOS

Expresso minha sincera gratidão à Dra. Juliana Markus, pela orientação atenta e criteriosa, pela generosidade no compartilhamento de conhecimentos e pelas valiosas contribuições científicas que nortearam todas as etapas deste trabalho. Sua dedicação à pesquisa e à formação acadêmica foi fundamental para a concretização deste estudo.

Registro meu reconhecimento ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU/EBSERH), instituição que proporcionou a estrutura, o ambiente acadêmico e as condições necessárias para o desenvolvimento desta pesquisa, contribuindo de forma decisiva para minha formação profissional.

Dirijo especial consideração aos pacientes acompanhados no Ambulatório de Reumatologia, cuja confiança e participação tornaram possível a realização desta pesquisa. A contribuição de cada um deles vai além dos dados aqui apresentados e constitui parte fundamental para o avanço do conhecimento sobre a Doença de Sjögren.

*“Discovery consists of seeing what everybody has seen and
thinking what nobody has thought.”*

— Albert Szent-Györgyi

RESUMO

A Doença de Sjögren (SjD) é uma enfermidade autoimune sistêmica caracterizada por inflamação crônica das glândulas exócrinas e manifestações extraglandulares heterogêneas. O presente estudo teve como objetivo analisar o perfil clínico, laboratorial e histopatológico de pacientes com SjD acompanhados em um centro de referência terciário, bem como explorar a relação entre marcadores imunológicos, achados histológicos e índices de atividade da doença. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, baseado na análise de prontuários de pacientes atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Foram avaliados aspectos demográficos, critérios diagnósticos, características histopatológicas de biópsias de glândula salivar menor e índices padronizados de atividade sistêmica e percepção de sintomas. A análise integrada desses parâmetros permitiu caracterizar o comportamento clínico da doença na coorte estudada e discutir a contribuição relativa dos diferentes métodos diagnósticos e instrumentos de avaliação na prática clínica. Os achados reforçam a natureza multifacetada da SjD e a necessidade de abordagem multidimensional para seu adequado diagnóstico e manejo em serviços especializados.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren; Doenças Autoimunes; Avaliação de Sintomas; Glândulas Salivares Menores; Índice de Gravidade da Doença

ABSTRACT

Sjögren's disease (SjD) is a systemic autoimmune condition characterized by chronic inflammation of exocrine glands and heterogeneous extraglandular manifestations. This study aimed to analyze the clinical, laboratory, and histopathological profile of patients with SjD followed at a tertiary referral center, as well as to explore the relationship between immunological markers, histological findings, and standardized indices of disease activity. This retrospective observational study was based on the review of medical records from patients treated at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Uberlândia (HC-UFU). Demographic characteristics, diagnostic criteria, minor salivary gland biopsy findings, and validated indices of systemic disease activity and patient-reported symptoms were evaluated. The integrated analysis of these parameters allowed the characterization of disease behavior in the studied cohort and supported a discussion on the relative contribution of different diagnostic tools and assessment instruments in clinical practice. The findings highlight the multifaceted nature of Sjögren's disease and reinforce the importance of a multidimensional approach for accurate diagnosis and appropriate management in specialized care settings.

Keywords: *Sjögren's Syndrome; Autoimmune Diseases; Symptom Assessment; Minor Salivary Glands; Severity of Illness Index.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACR** – *American College of Rheumatology*
- BAFF** – Fator Ativador de Células B (*B-cell Activating Factor*)
- BRAS** – Registro Brasileiro de Doença de Sjögren
- CD20 e CD40** – *Cluster of Differentiation 20 e Cluster of Differentiation 40*
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- CXCR5** – *C-X-C Chemokine Receptor Type 5*
- DV** – Desvio-Padrão
- EBSERH** – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
- EBV** – Vírus Epstein-Barr (*Epstein-Barr Virus*)
- ELISA** – Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)
- ESSDAI** – *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*
- ESSPRI** – *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*
- EULAR** – *European League Against Rheumatism*
- FAN** – Fator Antinuclear
- GWAS** – Estudos de Associação Genômica Ampla (*Genome-Wide Association Studies*)
- HC-UFU** – Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
- HEp-2** – *Human Epithelioma type 2*
- HLA** – Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leukocyte Antigen*)
- IFI** – Imunofluorescência Indireta
- IFN** – Interferon
- IRF5** – Fator Regulador de Interferon 5 (*Interferon Regulatory Factor 5*)
- JAK** – *Janus Kinase*
- MHC** – Complexo Principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex*)
- OSS** – *Ocular Staining Score*
- SIH** – Sistema de Informação Hospitalar
- SjD** – Doença de Sjögren
- SNP** – Sistema Nervoso Periférico
- SSA / Ro** – Antígeno A relacionado à Síndrome de Sjögren
- SSB / La** – Antígeno B relacionado à Síndrome de Sjögren
- SSp** – Síndrome de Sjögren primária
- STAT4** – *Signal Transducer and Activator of Transcription 4*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de Doença de Sjogren do serviço de Reumatologia incluídos no Registro Brasileiro de Reumatologia

Tabela 2 – Características histopatológicas das biópsias de glândula salivar menor

Tabela 3 – Presença do anticorpo anti-SSA (Ro) em pacientes com biópsia negativa

Tabela 4 – Associação entre anti-SSA, focus score ≥ 1 e testes objetivos de função glandular (Schirmer < 5 mm e fluxo salivar $< 0,15$ mg/dL) em pacientes com Doença de Sjögren do HC- UFU incluídos no BRAS

Tabela 5 – Correlações de Spearman entre os dados laboratoriais, exames complementares e os índices de atividade ESSDAI e ESSPRI nos casos de Doença de Sjögren do serviço de reumatologia da UFU inseridos no BRAS

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS.....	13
2.1	Objetivos Gerais.....	13
2.2	Objetivos Específicos.....	13
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
3.1	Etiologia.....	13
3.2	Fisiopatologia.....	14
3.3	Manifestações Clínicas e Diagnóstico.....	15
3.4	Tratamento.....	15
4	METODOLOGIA.....	16
4.1	Delineamento do Estudo e Coleta de Dados.....	16
4.2	Variáveis Clínicas e Critérios Classificatórios.....	17
4.3	Avaliação Histopatológica.....	18
4.4	Índices de Atividade e Sintomas.....	18
4.5	Tratamento de Dados Sorológicos e Valores Ausentes.....	19
5	RESULTADOS.....	20
5.1	Caracterização da amostra.....	20
5.2	Perfil de atividade sistêmica (ESSDAI) e carga sintomática (ESSPRI).....	20
5.3	Características histopatológicas das biópsias de glândula salivar menor.....	22
5.4	Quando o anti-SSA é determinante no diagnóstico.....	23
5.5	Análise de associação entre soropositividade para anti-SSA e marcadores objetivos de envolvimento glandular.....	24
5.6	Focus score, leucócitos, ESSDAI e ESSPRI - existe correlação?.....	25
6	DISCUSSÃO.....	26
7	CONCLUSÃO.....	27
	REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Sjögren (SjD) é uma enfermidade autoimune sistêmica crônica, caracterizada pela infiltração linfocitária progressiva das glândulas exócrinas, levando à disfunção glandular e aos sintomas clássicos de xerostomia e xeroftalmia (VALIM *et al.*, 2025; RAMOS-CASALS *et al.*, 2025). O Consenso Internacional de Roma de 2023 consolidou a transição da nomenclatura de “síndrome” para “doença”, refletindo o reconhecimento da SjD como uma entidade clínica distinta, com patogênese própria e manifestações sistêmicas que extrapolam um conjunto de sintomas isolados. Do ponto de vista epidemiológico, a SjD apresenta uma das maiores disparidades entre sexos na reumatologia, com predomínio feminino, em proporção estimada entre 9:1 e 14:1, e pico diagnóstico entre a quinta e a sexta décadas de vida (ZHAN *et al.*, 2023).

A implementação do Registro Brasileiro de Doença de Sjögren (BRAS), uma coorte nacional prospectiva, representa um marco na pesquisa da SjD no Brasil, ao viabilizar a coleta padronizada e a caracterização sistemática do perfil clínico, laboratorial, funcional e diagnóstico dos pacientes em múltiplos centros de referência do país. Informações provenientes desse registro apontam para acentuada heterogeneidade no que diz respeito às manifestações clínicas, aos dados laboratoriais, à disponibilidade de métodos diagnósticos e à captura de dados, por vezes incompleta, o que reforça a importância de estudos locais aprofundados, capazes de explorar variações regionais e subsidiar estratégias de manejo mais individualizadas (VALIM *et al.*, 2025).

Nesse cenário, o Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU/EBSERH) desempenha papel estratégico ao figurar entre os 16 centros colaboradores oficiais do Registro BRAS (VALIM *et al.*, 2025). Referência para uma população estimada em cerca de 3 milhões de habitantes da macrorregião do Triângulo Mineiro e áreas adjacentes, o HC-UFU reúne condições institucionais favoráveis à obtenção de dados clínicos e epidemiológicos em nível regional, essenciais para a compreensão das heterogeneidades clínicas e regionais da doença. É nesse cenário que o presente estudo se justifica, ao se propor investigar e mapear possíveis especificidades locais, com vistas à compreensão do mosaico nacional e à elevação do patamar do cuidado e da assistência prestados no território brasileiro.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Caracterizar o perfil clínico, laboratorial e funcional de 65 pacientes com SjD acompanhados em um centro colaborador do Registro Brasileiro de Doença de Sjögren (BRAS), o HC-UFU/EBSERH, com vistas a aprofundar o entendimento das variabilidades regionais da doença no país, contribuir para a consolidação e qualificação do registro nacional, e, conseqüentemente, promover a excelência do manejo clínico e a contínua qualificação de toda a jornada assistencial, do diagnóstico ao tratamento.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes com Doença de Sjögren acompanhados no HC-UFU/EBSERH;
- Caracterizar o perfil laboratorial e imunológico dessa população, considerando os exames disponíveis na instituição;
- Analisar os achados funcionais e clínicos relevantes no acompanhamento dos pacientes, de acordo com os dados registrados em prontuário;
- Comparar os achados observados na coorte local com dados previamente descritos na literatura nacional e internacional, incluindo aqueles provenientes do Registro Brasileiro de Doença de Sjögren (BRAS);
- Contribuir para o preenchimento de lacunas relacionadas à heterogeneidade regional da Doença de Sjögren, com fornecimento de dados sólidos para o aprimoramento do diagnóstico e manejo clínico.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Etiologia

A Doença de Sjögren (SjD) é uma condição autoimune complexa cuja etiologia exata permanece desconhecida, mas é amplamente aceita como multifatorial, envolvendo uma interação entre predisposição genética, fatores hormonais e gatilhos ambientais (VEENBERGEN *et al.*, 2022). Estudos de associação genômica ampla (GWAS) estabeleceram o papel crucial do complexo principal de histocompatibilidade (MHC),

especificamente os alelos HLA classe II (HLA-DRB103:01, DQA105:01 e DQB102:01), como os fatores de risco genético mais consistentes, embora estes confirmem apenas um risco modesto para o desenvolvimento da doença (CHATZIS; GOULES; TZIOUFAS, 2025). Além do HLA, genes envolvidos na via do interferon (IFN), como IRF5 e STAT4, e na ativação de células B, como CXCR5, também foram implicados na suscetibilidade à SjD (ZHAN *et al.*, 2023; BOWMAN *et al.*, 2025).

Fatores ambientais, coletivamente referidos como o "expossoma", atuam como gatilhos em indivíduos geneticamente predispostos. Infecções virais, particularmente pelo vírus Epstein-Barr (EBV), têm sido investigadas como potenciais deflagradores da autoimunidade através de mimetismo molecular ou ativação de espectadores (CHATZIS; GOULES; TZIOUFAS, 2025). Ademais, a forte predominância feminina da doença (com uma razão de até 14:1 em relação aos homens) sugere influência hormonal significativa e um papel potencial do cromossomo X, onde genes relacionados à imunidade, como o TLR7, podem escapar da inativação e promover desregulação imune (VALIM *et al.*, 2025; CHATZIS; GOULES; TZIOUFAS, 2025).

3.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da SjD é caracterizada por uma infiltração linfocitária progressiva das glândulas exócrinas associada a hiperatividade de células B (SHIBOSKI *et al.*, 2017). Historicamente vista apenas como alvo passivo, a célula epitelial glandular é hoje reconhecida como um ator central no processo patogênico — conceito denominado "epitelite autoimune". Essas células, ao detectarem sinais de perigo, atuam como sentinelas do sistema imune inato, ativando vias de interferon e perpetuando a inflamação antes mesmo da infiltração linfocitária massiva (CHATZIS; GOULES; TZIOUFAS, 2025).

A assinatura de interferon (especialmente tipo I e II) é uma das características moleculares mais amplamente expressas na SjD, observada tanto no sangue periférico quanto nas glândulas salivares (PECORELLI; KLEIN, 2025). Essa ativação de citocinas inflamatórias, juntamente com a produção de BAFF (B-cell activating factor), promove a sobrevivência e ativação de células B, levando à produção de autoanticorpos (como anti-Ro/SSA e anti-La/SSB) e à formação de estruturas linfóides terciárias (ou centros germinativos ectópicos) nas glândulas, o que está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de linfoma (VEENBERGEN *et al.*, 2022; ZHAN *et al.*, 2023).

3.3 Manifestações Clínicas e Diagnóstico

A apresentação clínica da SjD é heterogênea, variando desde sintomas sicca (secura) benignos até manifestações sistêmicas graves. Os sintomas cardinais incluem xerostomia (boca seca) e xerofthalmia (olhos secos), que impactam severamente a qualidade de vida, predispondo a cáries e infecções orais (ZHAN *et al.*, 2023). Além do acometimento glandular, a fadiga extrema e a dor musculoesquelética (artralgia/mialgia) são queixas frequentes, relatadas por cerca de 60% dos pacientes brasileiros (VALIM *et al.*, 2025). O envolvimento sistêmico extraglandular ocorre em uma parcela significativa dos pacientes e pode afetar pulmões (doença pulmonar intersticial), rins (nefrite tubulointersticial), pele (púrpura) e sistema nervoso (neuropatias) (BOWMAN *et al.*, 2025).

O diagnóstico baseia-se atualmente nos critérios de classificação de 2016 do American College of Rheumatology e da European League Against Rheumatism (ACR-EULAR). Para a classificação, o paciente deve apresentar sintomas de secura oral ou ocular e somar uma pontuação ≥ 4 derivada de cinco itens objetivos:

1. Biópsia de glândula salivar labial com sialadenite linfocítica focal e escore de foco ≥ 1 focos/4mm² (peso 3);
2. Presença de anticorpos anti-Ro/SSA (peso 3);
3. Escore de coloração ocular (OSS) ≥ 5 ou Van Bijsterveld ≥ 4 (peso 1);
4. Teste de Schirmer ≤ 5 mm/5 min (peso 1);
5. Fluxo salivar não estimulado $\leq 0,1$ mL/min (peso 1) (SHIBOSKI *et al.*, 2017).

Recentemente, o Consenso Internacional de Roma de 2023 propôs a mudança da nomenclatura de "Síndrome de Sjögren" para "Doença de Sjögren" para refletir melhor sua natureza como uma enfermidade sistêmica distinta, substituindo também os termos "primária" e "secundária" por "SjD" e "SjD associada", respectivamente (RAMOS-CASALS *et al.*, 2025).

3.4 Tratamento

O manejo da SjD permanece um desafio, pois não existe ainda uma terapia curativa ou modificadora da doença aprovada universalmente que restaure a função glandular (CHATZIS; GOULES; TZIOUFAS, 2025). O tratamento atual é estratificado: terapias tópicas e secretagogos são a pedra angular para o manejo dos sintomas de secura, enquanto terapias

sistêmicas são reservadas para manifestações moderadas a graves (RAMOS-CASALS *et al.*, 2025).

A hidroxicloroquina é frequentemente utilizada para tratar fadiga e dores articulares, embora evidências de ensaios clínicos controlados sejam conflitantes quanto à sua eficácia global (CHATZIS; GOULES; TZIOUFAS, 2025). Para manifestações sistêmicas graves ou vasculites, utilizam-se imunossuppressores e terapias biológicas, sendo o rituximabe (anti-CD20) a opção com maior nível de recomendação, apesar de resultados mistos em ensaios clínicos (BOWMAN *et al.*, 2025). Novas terapias visando alvos específicos, como inibidores do receptor de BAFF (ianalumabe), bloqueadores da via CD40 (iscalimabe) e inibidores de JAK, estão em fases avançadas de investigação e mostraram-se promissoras na redução da atividade da doença e na melhoria dos parâmetros imunológicos (ZHAN *et al.*, 2023; BOWMAN *et al.*, 2025).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do Estudo e Coleta de Dados

O presente estudo foi conduzido por meio de pesquisa retrospectiva e transversal, utilizando dados provenientes do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do HC-UFU/EBSERH, com aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local, sob o parecer nº 3.911.642, emitido em 11 de março de 2020. Os pacientes foram convidados a participar do Registro Brasileiro da Síndrome de Sjögren (BRAS) no Ambulatório de Reumatologia do HC-UFU, sendo incluídos no registro aqueles que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A população do estudo compreende pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Sjögren (SjD) atendidos na instituição, de acordo com os critérios classificatórios ACR/EULAR 2016 ou, alternativamente, pelos critérios do ACR 2012 (SHIBOSKI *et al.*, 2012). Os dados brutos foram tratados e organizados em formato *tidy data*, no qual cada variável corresponde a uma coluna e cada observação a uma linha, de modo a possibilitar as análises estatísticas subsequentes.

4.2 Variáveis Clínicas e Critérios Classificatórios

Foram coletadas variáveis demográficas, incluindo a idade atual e a idade do diagnóstico. Para a caracterização fenotípica, foram extraídos os dados referentes aos componentes dos critérios de classificação ACR-EULAR de 2012 e 2016. Estes incluíram:

- Presença de anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La;
- Dados da biópsia de glândula salivar;
- Fluxo salivar não estimulado (registrado em ml/min);
- Teste de Schirmer;
- Fator Antinuclear (FAN);
- Fator Reumatoide;
- Escore de coloração ocular (OSS) ≥ 5 ou Van Bijsterveld ≥ 4 .

O teste de Schirmer foi analisado estatisticamente como uma variável categórica, adotando-se como critério padronizado o menor valor mensurado em milímetro entre os dois olhos para cada paciente, visando maior especificidade na detecção da hipofunção lacrimal (WRIGHT; MEGER, 1962; VAN BIJSTERVELD, 1969).

O fluxo salivar total não estimulado também foi avaliado como variável categórica. A coleta foi realizada através do método de drenagem passiva, no qual o paciente, orientado a não ingerir alimentos, bebidas ou fumar por uma hora antes do teste, permanece em repouso e inclina a cabeça para frente, permitindo que a saliva escorra passivamente para um tubo de coleta graduado durante um período de 5 minutos. O volume final é então mensurado para determinar a taxa de fluxo em mililitros ou gramas por minuto, sendo considerado hipofunção valores inferiores a 0,1 mL/minuto (NAVAZESH; KUMAR, 2008). A aferição foi realizada em balança de precisão Bel, modelo L163i, ano de fabricação 2018.

Dada a variabilidade e insensibilidade do teste de Schirmer isolado, a avaliação da ceratoconjuntivite prioriza escalas de coloração vital. Utiliza-se o critério de Van Bijsterveld, que indica patologia com soma ≥ 4 usando Rosa Bengala (VAN BIJSTERVELD, 1969), ou, mais recentemente, o *Ocular Staining Score* (OSS). Este último refina o diagnóstico empregando lissamina verde e fluoresceína para estratificar a gravidade do dano epitelial (WHITCHER *et al.*, 2010). Ressalta-se, contudo, a limitada incorporação dessas técnicas à rotina assistencial, sobretudo em razão da dificuldade de acesso à avaliação oftalmológica

especializada, o que, associado a outros fatores, inviabilizou a inclusão sistemática desses dados na presente análise.

4.3 Avaliação Histopatológica

Os dados relativos à biópsia de glândulas salivares menores foram detalhadamente revisados nos laudos anatomopatológicos disponíveis no sistema. As variáveis extraídas incluíram: data de realização do procedimento, adequação da amostra para análise, número absoluto de focos inflamatórios, para cálculo do *focus score*, e o laudo final (DANIELS *et al.*, 2011).

Adicionalmente, foram coletados dados qualitativos e semiquantitativos da histopatologia para uma caracterização mais profunda do tecido glandular, incluindo:

- Presença ou ausência de centros germinativos;
- Grau de inflamação;
- Presença e intensidade de atrofia acinar;
- Presença e intensidade de dilatação dos ductos terminais;
- Presença e grau de infiltração adiposa.

Foi também coletado o valor de leucócitos séricos em datas próximas à realização da biópsia para correlação clínico-patológica.

4.4 Índices de Atividade e Sintomas

Para a avaliação do impacto da doença e da atividade sistêmica, foram calculados os escores através dos instrumentos validados pelo grupo de trabalho da EULAR:

- **EULAR *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI):** instrumento validado pela *European League Against Rheumatism* (EULAR) para mensuração da atividade sistêmica da Doença de Sjögren. O índice avalia 12 domínios clínicos e biológicos — constitucional, linfadenopatia, glandular, articular, cutâneo, respiratório, renal, muscular, sistema nervoso periférico, sistema nervoso central, hematológico e biológico. Cada domínio recebe pontuação de acordo com a intensidade da atividade (ausente, baixa, moderada ou alta), com pesos específicos previamente definidos. A pontuação total resulta da soma ponderada dos domínios, podendo variar de 0 a 123 pontos. De forma geral, valores < 5

indicam atividade baixa, entre 5 e 13 atividade moderada e ≥ 14 atividade elevada (SEROR *et al.*, 2010; SEROR *et al.*, 2015).

- **EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI):** instrumento autorreferido desenvolvido para avaliar a carga sintomática percebida pelo paciente. O escore é composto por três domínios centrais — secura, fadiga e dor — avaliados por meio de escala numérica de 0 a 10 (escala visual numérica). O valor final corresponde à média aritmética simples dos três domínios, resultando em pontuação total que varia de 0 a 10, sendo valores mais elevados indicativos de maior impacto sintomático. De modo geral, escores ≥ 5 são considerados clinicamente relevantes e associados a maior carga de sintomas (SEROR *et al.*, 2011; PAGANOTTI *et al.*, 2015).

Para a caracterização da distribuição da atividade sistêmica por domínio, os domínios individuais do ESSDAI foram analisados utilizando-se seus escores brutos, sem recodificação binária. Considerando que cada domínio assume valor zero na ausência de atividade e valores inteiros crescentes conforme a intensidade do acometimento, foi calculada a média simples dos escores de cada domínio, incluindo valores zero, como medida descritiva da carga média de atividade sistêmica por domínio na amostra estudada.

Essa abordagem foi adotada com finalidade exclusivamente descritiva e exploratória, permitindo identificar quais domínios contribuíram de forma mais relevante para a atividade sistêmica global, incorporando simultaneamente a frequência e a intensidade do acometimento observado. Dados ausentes foram tratados como valores faltantes e excluídos apenas das análises correspondentes, sem imputação.

4.5 Tratamento de Dados Sorológicos e Valores Ausentes

As variáveis sorológicas foram obtidas mediante revisão manual e sistemática dos prontuários eletrônicos e tabuladas de maneira padronizada. Definiu-se um critério rigoroso para a entrada de dados: a positividade dos autoanticorpos (Anti-SSA/Ro, Anti-SSB/La, Fator Reumatóide, FAN) foi registrada exclusivamente quando explicitamente descrita nos laudos laboratoriais. A ausência de menção a determinado marcador ou a falta do laudo no sistema foi considerada estritamente como **dado ausente** (*missing data*), não sendo assumida negatividade implícita em nenhuma hipótese. Os autoanticorpos anti-SSA/Ro, anti-SSB/La

foram obtidos pelo método ELISA. O fator antinuclear (FAN) foi realizado em células HEp-2, por imunofluorescência indireta (IFI).

Para fins de análise estatística, os dados ausentes foram tratados como valores faltantes e os respectivos pacientes foram excluídos apenas das análises específicas que dependiam daquelas variáveis, preservando-se sua inclusão nas demais análises demográficas e clínicas disponíveis.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

A amostra do estudo foi composta por 65 pacientes, incluídos a partir dos critérios de elegibilidade previamente definidos. Inicialmente, procedeu-se à análise das características demográficas da amostra total, com o objetivo de descrever o perfil geral da população avaliada, antes da estratificação segundo critérios classificatórios. Os dados estão representados na Tabela 1. Quanto ao sexo, observou-se predominância do sexo feminino, correspondendo a 93,8% da amostra (N = 61), enquanto 6,2% dos pacientes eram do sexo masculino (N = 4) (Tabela 1). A idade ao diagnóstico esteve disponível para 61 pacientes, apresentando média de $49,7 \pm 13,4$ anos, com valores variando entre 21 e 82 anos, enquanto a idade média no ano de 2025 foi de $58,7 \pm 13,0$ anos.

Dos 65 pacientes inicialmente incluídos na amostra, procedeu-se à avaliação do preenchimento dos critérios classificatórios ACR/EULAR para Doença de Sjögren, considerando-se como diagnóstico confirmado a obtenção de pontuação ≥ 4 . Com base nesses critérios, 50 pacientes (76,9%) foram considerados portadores de Doença de Sjögren confirmada pelos critérios ACR/EULAR 2016. Os demais pacientes incluídos no estudo atendiam aos critérios preliminares do ACR de 2012 (SHIBOSKI *et al.*, 2012).

5.2 Perfil de atividade sistêmica (ESSDAI) e carga sintomática (ESSPRI)

A mediana do ESSPRI foi 5 [3–6], indicando carga sintomática moderada na amostra avaliada. A atividade sistêmica, mensurada pelo ESSDAI, apresentou mediana de 2 [0–5], com predomínio de atividade baixa (< 5) em 46 pacientes (70,8%) e atividade moderada a alta

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de Doença de Sjogren do serviço de Reumatologia incluídos no Registro Brasileiro de Reumatologia

Variáveis	N total = 65
Idade do diagnóstico (média± DV)	49,7 ± 13,4
Idade em 2025 (média± DV)	58,7 ± 13,0
Sexo feminino n (%)	61 (93,8)
ESSPRI ¹ mediana [IQ 25-75]	5 [3-6]
ESSDAI ² mediana [IQ 25-75]	2 [0-5]
Baixo <5 n (%)	46 (70,8)
Moderado a alto ≥5 n (%)	19 (29,2)
Envolvimento glandular n (%)	3 (4,6)
Envolvimento articular n (%)	11 (17)
Envolvimento cutâneo n (%)	6 (9,2)
Envolvimento Pulmonar n (%)	6 (9,2)
Envolvimento renal n (%)	2 (3)
Envolvimento SNP n (%)	6 (9,2)
Envolvimento Hematológico n (%)	15 (24,6)
Envolvimento Biológico n (%)	17 (26,2)
Schirmer ³ <5mm mediana [IQ 25-75]	1 [0-4]
Fluxo salivar ⁴ <0,15mg/dL n(%)	40 (83,3%)
Número de biopsias com <i>focus score</i> ≥1	23 (50%)
SSA reagente n (%)	51 (81,3)
FAN ⁵ reagente n (%)	55 (94,8)
Leucócitos mediana [IQ 25-75]	5300 [4100-6700]

Fonte: Elaborada pelo autor (2026)

Notas: 1 O ESSPRI (*EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*) é a escala validada usada para medir a intensidade dos sintomas relatados pelo paciente na síndrome de Sjögren primária (SSp). Ela avalia três domínios principais: secura, fadiga e dor articular, com pontuação de 0 a 10 para cada um, resultando em uma média geral de 0-10. 2 ESSDAI (*EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*) é o índice validado para mensurar a atividade sistêmica da SjD, com escore total variando de 0 a 122 pontos. 3 Considerou-se o menor valor registrado, totalizando 40 pacientes, devido à ausência de dados completos nos prontuários. 4 O fluxo salivar esteve adequadamente descrito em 48 prontuários analisados. 5 Houve registro adequado do fator antinuclear (FAN) em 58 prontuários analisados.

(≥ 5) em 19 pacientes (29,2%). A distribuição da atividade por domínios demonstrou envolvimento hematológico em 24,6% dos pacientes e biológico em 26,2% (Tabela 1).

O comprometimento articular esteve presente em 17,0% dos casos, enquanto manifestações do sistema nervoso periférico e respiratórias foram observadas em 9,2% cada. O envolvimento cutâneo também ocorreu em 9,2% dos pacientes, e o comprometimento renal foi identificado em 3,0%. Não foram registradas manifestações nos domínios constitucional, linfadenopatia, muscular ou sistema nervoso central (Tabela 1). Em conjunto, esses achados indicam que, na amostra estudada, a atividade sistêmica concentrou-se predominantemente nos domínios hematológico, biológico e articular, com predomínio global de atividade baixa, mas com expressiva variabilidade interindividual, aspecto relevante para a interpretação dos escores e para a estratificação clínica dos pacientes.

5.3 Características histopatológicas das biópsias de glândula salivar menor

A biópsia de glândula salivar menor esteve disponível para 46 pacientes da amostra, os quais compuseram a análise histopatológica (Tabela 2). Observou-se presença de *focus score* ≥ 1 em 23 pacientes (50,0%), indicando infiltrado linfocitário focal compatível com envolvimento glandular inflamatório. Centros germinativos foram identificados em 5 amostras (10,9%), sugerindo atividade imunológica organizada em uma minoria dos casos.

Quanto ao grau de inflamação, predominou o padrão leve, observado em 21 pacientes (45,7%), seguido pelos graus intenso em 14 (30,4%) e moderado em 10 (21,7%). Esses achados evidenciam ampla variabilidade da intensidade inflamatória glandular entre os pacientes avaliados. A avaliação estrutural das glândulas revelou atrofia acinar em diferentes graus, sendo mais frequente a forma leve (36,2%), seguida da ausência de atrofia (38,3%) e da atrofia moderada (21,3%). A forma intensa foi pouco frequente, identificada em apenas 2 pacientes (4,3%). Em relação à dilatação dos ductos terminais, a apresentação leve foi a mais comum (46,0%), seguida da ausência de dilatação (34,0%), enquanto os graus moderado e intenso foram menos frequentes.

A infiltração adiposa esteve presente em parte significativa das amostras, predominantemente em grau leve (39,6%), enquanto os graus moderado e intenso foram observados em menor proporção. Em síntese, o perfil morfofuncional preponderante caracterizou-se por inflamação leve, dilatação ductal discreta, preservação ou atrofia acinar

mínima e ausência de infiltração adiposa na maioria dos casos, com *focus score* ≥ 1 identificado em metade das amostras analisadas.

Tabela 2 – Características histopatológicas das biópsias de glândula salivar menor¹

Característica histopatológica	N	% do Total
<i>Focus score</i> ≥ 1	23	50,0%
Centros germinativos presentes	5	10,9%
Grau de inflamação		
Leve	21	45,7%
Moderada	10	21,7%
Intensa	14	30,4%
Atrofia acinar		
Ausente	18	38,3%
Leve	17	36,2%
Moderada	10	21,3%
Intensa	2	4,3%
Dilatação dos ductos terminais		
Ausente	17	34,0%
Leve	23	46,0%
Moderada	6	12,0%
Intensa	4	8,0%
Infiltração adiposa		
Ausente	23	47,9%
Leve	19	39,6%
Moderada	5	10,4%
Intensa	1	2,1%
Área insuficiente (< 8 mm²)	8	16,3%

Fonte: Elaborada pelo autor (2026)

Nota: 1 Laudo da biópsia de glândula salivar menor disponível em Sistema de Informação Hospitalar para 46 dos 65 pacientes analisados

5.4 Quando o anti-SSA é determinante no diagnóstico

Entre os pacientes classificados segundo os critérios ACR/EULAR 2016 para Doença de Sjögren (pontuação ≥ 4), observou-se que 17 deles (37,8%), correspondentes a 26,2% da amostra total, apresentaram positividade para anti-SSA na presença de biópsia negativa.

(Tabela 3). Ressalta-se a indisponibilidade da biópsia de glândula salivar menor em parte da amostra remanescente; Nesses casos, não é possível excluir a presença de positividade histopatológica, o que impede a atribuição inequívoca do diagnóstico exclusivamente ao critério sorológico.

Tabela 3 – Presença do anticorpo anti-SSA (Ro) em pacientes com biópsia negativa

	N	% do Total	% acumulada
Não	28	62.2%	62.2%
Sim	17	37.8%	100.0%

Fonte: Elaborada pelo autor (2026)

5.5 Análise de associação entre soropositividade para anti-SSA e marcadores objetivos de envolvimento glandular

A análise de associação entre a positividade para anti-SSA e os parâmetros objetivos de envolvimento glandular não demonstrou significância estatística. Não houve associação entre anti-SSA reagente e *focus score* ≥ 1 ($p = 0,069$), tampouco com fluxo salivar reduzido ($< 0,15$ mg/dL) ($p = 0,131$) ou teste de Schirmer < 5 mm ($p = 0,596$) (Tabela 4). De modo semelhante, ao considerar o *focus score* ≥ 1 como variável de referência, não foram observadas associações significativas com fluxo salivar reduzido ($p = 0,228$) ou Schirmer < 5 mm ($p = 0,378$).

Tabela 4 – Associação entre anti-SSA, *focus score* ≥ 1 e testes objetivos de função glandular (Schirmer < 5 mm e fluxo salivar $< 0,15$ mg/dL) em pacientes com Doença de Sjögren do HC- UFU incluídos no BRAS

	SSA Reagente	<i>p</i>
<i>Focus score</i> ≥ 1	14	0,069
Fluxo salivar $< 0,15$ mg/dL	32	0,131
Schirmer < 5 mm	25	0,596
<i>Focus score</i> ≥ 1		
Fluxo salivar $< 0,15$ mg/dL	16	0,228
Schirmer < 5 mm	14	0,378

Fonte: Elaborada pelo autor (2026)

Apesar da tendência limítrofe na associação entre anti-SSA e *focus score* ≥ 1 , os achados indicam ausência de correlação estatisticamente comprovada entre soropositividade e comprometimento histopatológico ou funcional glandular na amostra avaliada.

5.6 *Focus score*, leucócitos, ESSDAI e ESSPRI - existe correlação?

A análise descritiva das variáveis histopatológicas, laboratoriais e clínicas evidenciou heterogeneidade tanto na disponibilidade quanto na distribuição dos dados (Tabela 1). O *focus score*, parâmetro histopatológico obtido por biópsia de glândulas salivares menores, esteve disponível para **46 pacientes**, com **19 valores omissos**, refletindo a realização não uniforme desse exame na amostra.

Tabela 5 – Correlações de Spearman entre dados laboratoriais, exames complementares e os índices de atividade ESSDAI e ESSPRI nos casos de Doença de Sjögren do serviço de reumatologia da UFU inseridos no BRAS.

	<i>Focus score</i>	Anti-SSA	Leucócitos	Schirmer	Fluxo salivar	ESSPRI
ESSDAI	0,510 /	-0,107 /	-0,144 /	-0,260 /	0,021 /	0,310 /
(ρ/p)	0,001	0,409	0,252	0,105	0,888	0,012
ESSPRI	0,209 /	0,117 /	0,094 /	-0,181 /	0,107 /	-
(ρ/p)	0,164	0,364	0,457	0,264	0,471	

Fonte: Elaborada pelo autor (2026)

A contagem de leucócitos periféricos, disponível para todos os pacientes analisados, apresentou mediana de 5.300/mm³, com Q1–Q3 de 4.100 a 6.700/mm³, e valores variando entre 1.800 e 14.900/mm³ (Tabela 1). Esses achados demonstram ampla variabilidade interindividual, com distribuição que abrange desde valores compatíveis com leucopenia até valores dentro da normalidade.

Em relação aos índices clínicos, observou-se um contraste entre a atividade sistêmica e a percepção de sintomas. O ESSDAI indicou baixa atividade global (mediana 2; IIQ 0–5), enquanto o ESSPRI apontou para uma carga sintomática moderada (mediana 5; IIQ 3–6), com expressiva variação interindividual. A análise das correlações (Tabela 5) revelou associação positiva significativa entre ESSDAI e ESSPRI ($\rho = 0,310$; $p = 0,012$), sugerindo que a atividade sistêmica influencia a intensidade dos sintomas relatados.

Destaca-se também a correlação positiva moderada entre o *focus score* e o ESSDAI ($\rho = 0,510$; $p = 0,001$), vinculando a intensidade da infiltração glandular à atividade sistêmica da doença. Por outro lado, não foram evidenciadas correlações estatisticamente significativas entre o *focus score* e o ESSPRI ($\rho = 0,209$; $p = 0,164$), nem entre a contagem de leucócitos e os referidos índices, refletindo a diversidade do perfil hematológico e inflamatório da amostra.

6 DISCUSSÃO

A análise dos 65 pacientes avaliados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) evidenciou uma predominância expressiva do sexo feminino (93,8%) e uma média de idade ao diagnóstico de 49,7 anos. Estes dados demográficos ratificam o perfil epidemiológico clássico da Doença de Sjögren (SjD), reforçando a forte disparidade de gênero e o pico de incidência na meia-idade observados na literatura, sendo concordantes com o perfil descrito no Registro Brasileiro. A confirmação diagnóstica pelos critérios ACR/EULAR 2016 em 76,9% da amostra demonstra a consistência da população atendida neste centro de referência, enquanto a utilização de critérios anteriores para o restante do grupo reflete a heterogeneidade das ferramentas classificatórias na prática clínica real.

Um dos achados centrais deste estudo foi o comportamento dos índices de atividade e sintomas. Observou-se um predomínio de pacientes com baixa atividade sistêmica, com 70,8% apresentando ESSDAI < 5 e uma mediana global de 2. Em contrapartida, a carga sintomática mensurada pelo ESSPRI revelou-se moderada, com mediana de 5, atingindo o limiar considerado clinicamente relevante para impacto na qualidade de vida. Diferentemente de estudos que apontam uma dissociação completa entre esses índices, a análise estatística nesta coorte revelou uma correlação positiva significativa, embora moderada, entre o ESSDAI e o ESSPRI ($\rho = 0,310$; $p = 0,012$). Este dado sugere que, neste grupo específico, a atividade inflamatória sistêmica exerce influência sobre a intensidade dos sintomas percebidos. O fato de os domínios biológico (26,2%) e hematológico (24,6%) serem os mais pontuados no ESSDAI — domínios frequentemente assintomáticos — ajuda a compreender como a doença pode manter atividade imunológica mensurável mesmo em quadros de aparente estabilidade clínica.

A avaliação histopatológica, disponível para 46 pacientes, confirmou a presença de sialadenite linfocítica focal (*focus score* ≥ 1) em 50,0% dos casos, com a identificação de

centros germinativos em 10,9% das amostras, um achado relevante associado a um fenótipo imunológico mais ativo. A análise de correlação demonstrou que o *focus score* apresenta uma associação positiva moderada e estatisticamente significativa com o ESSDAI ($p = 0,510$; $p = 0,001$). Este é um resultado robusto que conecta a intensidade da infiltração tecidual local à atividade sistêmica global da doença. Por outro lado, não houve correlação estatisticamente significativa entre o *focus score* e o ESSPRI ($p = 0,164$), indicando que a extensão da inflamação glandular não determina diretamente a gravidade dos sintomas de secura ou fadiga percebidos pelo paciente.

No que tange ao perfil imunológico, a positividade para anti-SSA foi fundamental para a classificação de 37,8% dos pacientes que preencheram os critérios ACR/EULAR 2016 mas apresentaram biópsia negativa. Contudo, ao testar a associação entre a presença de anti-SSA e marcadores objetivos de dano glandular, os resultados não mostraram significância estatística. A análise do título do anticorpo constitui aspecto potencialmente relevante, inviabilizada pela indisponibilidade de dados de titulação nos registros clínicos. Não houve associação confirmada entre ser anti-SSA reagente e apresentar *focus score* ≥ 1 ($p = 0,069$), fluxo salivar reduzido ($p = 0,131$) ou teste de Schirmer alterado ($p = 0,596$). O valor de $p = 0,069$ para a relação entre anti-SSA e *focus score* sugere uma tendência limítrofe, mas a ausência de significância estatística nesta amostra aponta para a existência de subgrupos onde a autoimunidade sistêmica não caminha obrigatoriamente com a destruição glandular extensa.

Em suma, os dados do HC-UFU retratam uma população predominantemente feminina, com atividade sistêmica leve a moderada, mas com impacto sintomático significativo. A forte correlação entre a inflamação glandular (*focus score*) e a atividade sistêmica (ESSDAI), contrastando com a desconexão entre a sorologia e a disfunção glandular objetiva, reforça a complexidade do manejo clínico. Adicionalmente, a ausência de correlação entre a contagem de leucócitos e os índices de atividade sugere que parâmetros isolados são insuficientes para monitorar a doença, exigindo uma abordagem multidimensional que integre clínica, histopatologia e a percepção do paciente.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo atingiu seus objetivos ao caracterizar de forma abrangente o perfil clínico, laboratorial e histopatológico dos pacientes com Doença de Sjögren (SjD) acompanhados no centro de referência HC-UFU. A caracterização desta coorte confirmou o perfil epidemiológico clássico da doença, marcado por uma expressiva predominância do

sexo feminino e diagnóstico concentrado na meia-idade, alinhando-se aos dados observados no Registro Brasileiro de Doença de Sjögren (BRAS) e na literatura internacional.

A análise integrada dos índices de avaliação evidenciou a complexidade do comportamento clínico da doença. Conclui-se que há uma prevalência de baixa atividade sistêmica global (ESSDAI) contrastando com um impacto moderado a alto na carga sintomática (ESSPRI). Apesar dessa aparente dissociação fenotípica, identificou-se uma correlação positiva entre a inflamação sistêmica e os sintomas relatados, demonstrando que a atividade orgânica afeta, em alguma medida, a percepção de fadiga, dor e secura.

Do ponto de vista histopatológico, o estudo confirmou o papel da biópsia de glândula salivar menor como ferramenta diagnóstica, com presença de *focus score* ≥ 1 em metade da amostra analisada e identificação de centros germinativos em parcela dos casos. Observou-se correlação positiva entre o *focus score* e o índice de atividade sistêmica (ESSDAI), sugerindo que a intensidade do infiltrado inflamatório local acompanha a atividade sistêmica da doença. Entretanto, a ausência de correlação da biópsia com a carga de sintomas subjetivos (ESSPRI) indica que a extensão da inflamação não necessariamente corresponde ao nível de sofrimento percebido pelo paciente. Adicionalmente, a investigação imunológica concluiu que a sorologia (anti-SSA) atua como pilar diagnóstico fundamental, especialmente nos casos em que a agressão tecidual histológica não é evidente.

Em suma, os achados deste trabalho contribuem para o preenchimento de lacunas sobre a heterogeneidade regional da Doença de Sjögren no Brasil. Fica demonstrado que o diagnóstico e o monitoramento da enfermidade não podem se apoiar em parâmetros isolados. A assistência de excelência exige uma avaliação multidimensional — integrando dados clínicos, sorológicos, histopatológicos e, fundamentalmente, a percepção do paciente — para a formulação de estratégias de manejo e tratamento mais assertivas e individualizadas.

REFERÊNCIAS

- BOWMAN, S. J. *et al.* Primary Sjögren's disease: a review of unmet need, outcome measures, therapeutic advances and health economic impacts. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 84, p. 1068–1089, 2025.
- CHATZIS, L. G.; GOULES, A. V.; TZIOUFAS, A. G. Can we cure Sjögren's disease? Unmet needs and raising questions in the era of precision medicine. **Current Opinion in Immunology**, v. 95, p. 102578, 2025.
- DANIELS, T. E. *et al.* Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. **Arthritis & Rheumatism**, v. 63, n. 7, p. 2021–2030, jul. 2011.
- NAVAZESH, M.; KUMAR, S. K. S. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. **The Journal of the American Dental Association**, v. 139, n. 5, supl., p. 35S–40S, maio 2008.
- PAGANOTTI, M. A. *et al.* Validação e propriedades psicométricas do EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) para a língua portuguesa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 5, p. 439–445, 2015.
- PECORELLI, L.; KLEIN, K. Insights into patient heterogeneity in Sjögren's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 6367, 2025.
- RAMOS-CASALS, M. *et al.* 2023 International Rome consensus for the nomenclature of Sjögren disease. **Nature Reviews Rheumatology**, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01047-1>. Acesso em: 10 mar. 2026.
- SEROR, R. *et al.* EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 6, p. 1103-1109, 2010.
- SEROR, R. *et al.* EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 6, p. 968-972, 2011.

SEROR, R. *et al.* Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 74, n. 5, p. 859–866, 2015.

SHIBOSKI, C. H. *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. **Arthritis & Rheumatology**, v. 69, n. 1, p. 35–45, 2017.

SHIBOSKI, S. C. *et al.* American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. **Arthritis Care & Research**, v. 64, n. 4, p. 475–487, 2012.

VALIM, V. *et al.* Brazilian Registry of Sjögren's Disease (BRAS): a full picture of Sjögren's disease in Brazil. **Advances in Rheumatology**, v. 65, n. 51, 2025.

VAN BIJSTERVELD, O. P. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. **Archives of Ophthalmology**, v. 82, n. 1, p. 10–14, jul. 1969.

VEENBERGEN, S. *et al.* Autoantibodies in Sjögren's syndrome and its classification criteria. **Journal of Translational Autoimmunity**, v. 5, p. 100138, 2022.

WHITCHER, J. P. *et al.* A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. **American Journal of Ophthalmology**, v. 149, n. 3, p. 405–415, mar. 2010.

WRIGHT, J. C.; MEGER, G. E. A review of the Schirmer test for tear production. **Archives of Ophthalmology**, v. 67, n. 5, p. 564–565, 1962.

ZHAN, Q. *et al.* Pathogenesis and treatment of Sjögren's syndrome: review and update. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1127417, 2023.