

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia

Laiz Fernandes Mendes Nunes

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
HISTOPATOLÓGICAS E ULTRASSONOGRÁFICAS DE PACIENTES
SICCA NÃO-SJÖGREN E DOENÇA DE SJÖGREN**

Belo Horizonte
2025

Laiz Fernandes Mendes Nunes

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
HISTOPATOLÓGICAS E ULTRASSONOGRÁFICAS DE PACIENTES
SICCA NÃO-SJÖGREN E DOENÇA DE SJÖGREN**

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia – área de concentração em Patologia Bucal

Orientadora: Profa. Dra. Tarcília Aparecida da Silva

Coorientadora: Profa. Dra. Sílvia Ferreira de Sousa

Colaboradores: Prof. Dr. Maurício Augusto Aquino de Castro; Profa. Débora Cerqueira Calderaro; Prof. Leandro Augusto Tanure

Belo Horizonte
2025

Ficha Catalográfica

N972a Nunes, Laiz Fernandes Mendes.
2025 Avaliação das características clínicas, histopatológicas
T e ultrassonográficas de pacientes sicca não-Sjögren e doença
de Sjögren / Laiz Fernandes Mendes Nunes. -- 2025.

97 f. : il.

Orientadora: Tarcília Aparecida da Silva.
Coorientadora: Sílvia Ferreira de Sousa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Síndrome de Sjögren. 2. Ultrassonografia. 3. Glândulas
salivares. I. Silva, Tarcília Aparecida da. II. Sousa,
Sílvia Ferreira de. III. Universidade Federal de Minas
Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

**AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS E ULTRASSONOGRÁFICAS DE
PACIENTES SICCA NÃO-SJÖGREN E DOENÇA DE SJÖGREN**

LAÍZ FERNANDES MENDES NUNES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA, área de concentração PATOLOGIA BUCAL.

Aprovada em 21 de julho de 2025, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Tarcília Aparecida da Silva - Orientadora
Faculdade de Odontologia da UFMG

Profa. Sílvia Ferreira de Sousa
Faculdade de Odontologia da UFMG

Profa. Renata Gonçalves de Resende
FAJANSSEN

Profa. Jeane de Fátima Correia Silva Alves
Centro Universitário Newton Paiva

Belo Horizonte, 21 de julho de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Renata Gonçalves de Resende, Usuário Externo**, em 21/07/2025, às 16:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sílvia Ferreira de Sousa, Professora do Magistério Superior**, em 21/07/2025, às 16:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jeane de Fátima Correia Silva Alves, Usuária Externa**, em 21/07/2025, às 16:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tarcilia Aparecida da Silva, Professora do Magistério Superior**, em 21/07/2025, às 16:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4322119** e o código CRC **7AC385FC**.

Referência: Processo nº 23072.219525/2025-35

SEI nº 4322119

Dedico este trabalho aos meus pais que sempre me incentivaram e me apoiaram em todas as minhas escolhas, e ao meu marido que esteve ao meu lado na realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela saúde e por me guiar sempre pelos melhores caminhos e me acompanhar em todos os momentos.

Aos meus pais, Guaraci e Rosália, minha eterna gratidão, por acreditarem em mim, pelos conselhos, por sempre me incentivarem e me apoiarem com muito amor.

Ao meu marido, Vitor, obrigada pelo companheirismo, carinho, apoio diário e por ser inspiração de dedicação.

À minha orientadora, Profa. Dra. Tarcília Aparecida da Silva, muito obrigada pela oportunidade, paciência, confiança e por todos os ensinamentos durante todos esses anos e por ser inspiração de dedicação à profissão e ao ensino.

À Profa. Dra. Sílvia Ferreira de Sousa, minha coorientadora, pelo suporte, paciência, pelas suas valiosas correções que tornaram possível a realização desse trabalho.

Agradeço a todos os professores do Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFMG que contribuíram para a minha formação: Prof. Ricardo Mesquita, Prof. Felipe Paiva, Prof. Maurício Castro, Prof. Ricardo Gomez, Profa. Maria Cássia, Profa. Patrícia Caldeira.

Agradecimento especial aos técnicos do laboratório de Patologia da Faculdade de Odontologia da UFMG, Mara, Domênico e Dani, por sempre me orientarem com paciência e estarem sempre dispostos a ajudar.

Obrigada à Profa. Débora Calderaro, ao Prof. Leandro Tanure e à equipe da Reumatologia do Ambulatório Bias Fortes e à equipe de Oftalmologia do Hospital São Geraldo do HC-UFMG, pela colaboração e pelas contribuições essenciais para a realização desse trabalho.

Aos meus colegas de mestrado, Juan, Daniel e Laura, pelo companheirismo, conversas e trocas de experiências ao longo dessa jornada acadêmica.

Meus mais sinceros agradecimentos à Fernanda e Bethânia, minhas companheiras de pesquisa, pelo convívio, paciência, apoio, aprendizados compartilhados e por estarem sempre dispostas e disponíveis.

Aos funcionários do colegiado de pós-graduação, Victor, Luciene e Valéria, obrigada por todo o suporte, paciência e atenção.

Aos pacientes que contribuíram grandemente para essa e futuras pesquisas.

Aos funcionários, residentes, alunos de iniciação científica do HC-UFMG e da FAO-UFMG, muito obrigada pelo apoio, dedicação e estarem sempre disponíveis para colaborar.

Aos meus irmãos, Letícia e Rafael, por sempre acreditarem que sou capaz e pelas palavras carinhosas de incentivo.

Às minhas queridas colegas de trabalho, Dra. Rita, Maria Cristina, Jane e Silvana, por me incentivarem, me apoiarem e me ajudarem a construir esse sonho.

À Faculdade de Odontologia da UFMG, muito obrigada por fornecerem toda a estrutura, equipamentos e insumos necessários para a realização deste trabalho, bem como pela oportunidade de formação.

Agradeço à Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES); ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio financeiro.

“Uma jornada de mil milhas começa com um único passo.”

atribuído a Lao Tzu

RESUMO

A doença de Sjögren (DSj) é uma doença autoimune crônica que afeta as glândulas salivares e/ou lacrimais, causando xerostomia e xerofthalmia. Um processo patológico menos estudado é o da sicca não-Sjögren, na qual os pacientes também apresentam sicca oral e/ou ocular, mas não preenchem os critérios de classificação para DSj. Apesar da sobreposição de sintomas, o perfil clínico e o envolvimento das glândulas salivares na sicca não-Sjögren permanecem insuficientemente caracterizados. O objetivo deste estudo foi investigar as características clínicas, histopatológicas e ultrassonográficas em pacientes sicca não-Sjögren em comparação com pacientes com DSj. Indivíduos encaminhados para investigação de DSj de dois serviços de referência brasileiros foram submetidos a avaliação clínica, medição do fluxo salivar não estimulado, avaliação da sicca oral, testes sorológicos, biópsia de glândula salivar labial e ultrassonografia de glândula salivar maior de acordo com os critérios de pontuação OMERACT. A classificação de DSj foi baseada nos critérios ACR/EULAR de 2016. Os dados foram analisados descritivamente e analiticamente. Foram incluídos 176 pacientes (122 com DSj e 54 com sicca não-Sjögren). A hipossalivação (76,2%; $p=0,002$), presença de centros germinativos (12,5%; $p=0,017$) e biópsia de glândula salivar menor com inflamação moderada-grave (71,3%; $p<0,001$) foram significativamente mais frequentes no grupo DSj. Escores ultrassonográficos OMERACT mais altos também foram observados em DSj. Nos pacientes sicca não-Sjögren, a idade foi associada a alterações histológicas inespecíficas, incluindo atrofia acinar, dilatação ductal, fibrose e infiltração adiposa. Em conclusão, sicca não-Sjögren e DSj diferem principalmente na gravidade inflamatória e nos achados ultrassonográficos. A degeneração glandular relacionada à idade foi mais pronunciada nos pacientes sicca não-Sjögren, indicando perfis clinicopatológicos potencialmente distintos.

Palavras-chave: síndrome de Sjögren; síndrome sicca; ultrassonografia; glândulas salivares.

ABSTRACT

Evaluation of clinical, histopathological and ultrasonographic characteristics of non-Sjögren sicca and Sjögren's disease patients.

Sjögren's disease (SjD) is a chronic autoimmune disorder that affects salivary and lacrimal glands, causing xerostomia and/or xerophthalmia. A less-studied pathological process is non-SjD sicca, in which patients also present oral and/or ocular dryness, but do not fulfill the classification criteria for SjD, and despite overlapping symptoms, their clinical profile and salivary gland involvement remain insufficiently characterized. The purpose was to investigate the clinical, histopathological and ultrasonographic features of individuals with non-SjD sicca and compared them with SjD patients. A cross-sectional comparative study was conducted in two Brazilian referral centers. Patients underwent clinical evaluation, measurement of unstimulated salivary flow, oral dryness evaluation, serological testing, labial salivary gland biopsy, and major salivary gland ultrasonography according to OMERACT scoring criteria. Classification of SjD was based on the 2016 ACR/EULAR criteria. Data were analyzed descriptively and analytically. Among the 176 patients included (122 with SjD and 54 with non-SjD sicca), hyposalivation (76.2%; $p=0.002$), presence of germinal centers (12.5%; $p=0.017$), and minor salivary gland biopsy with moderate–severe inflammation (71.3%; $p<0.001$) were significantly more frequent in the SjD group. Higher OMERACT ultrasound scores were also observed in SjD. In non-SjD sicca, age was associated with unspecific histological changes, including acinar atrophy, ductal dilation, fibrosis, and adipose tissue infiltration. In conclusion, SjD and non-SjD sicca differ mainly in inflammatory severity and ultrasound findings. Age-related glandular degeneration was more pronounced in non-SjD sicca, indicating potentially distinct clinicopathological profiles.

Keywords: Sjogren's syndrome; sicca syndrome; ultrasonography; salivary Glands.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Sistema de pontuação OMERACT para glândula parótida e submandibular.....29
- Figura 2- Imagens da vascularização da glândula parótida de acordo com os graus do sistema de pontuação OMERACT para US Doppler colorido.....31
- Figura 3- Imagens da vascularização da glândula submandibular de acordo com os graus do sistema de pontuação OMERACT para US Doppler colorido....32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Critérios da Classificação ACR/EULAR (2016) para diagnóstico de Doença de Sjögren primária traduzido para português.....	25
Tabela 2- Critérios microscópicos de classificação para doença de Sjögren baseados em Fisher <i>et al.</i> , 2017.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR/EULAR	American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism
AECG	American-European Consensus Group
AR	Artrite Reumatoide
BAAF	<i>B-cell Activating Factor</i>
BGSM	Biópsia de Glândulas Salivares Menores
CDC	Centro de Documentação Clínica
CODS	<i>Clinical Oral Dryness Score</i>
DSj	Doença de Sjögren
EBV	Epstein-Barr Vírus
EF	Escore Focal
ES	Esclerose Sistêmica
FAO	Faculdade de Odontologia
FAN	Fator Antinuclear
FS	<i>Focus Score</i>
FSNE	Fluxo Salivar Não Estimulado
GP	Glândulas Parótidas
GS	Glândulas Submandibulares
HC	Hospital das Clínicas
HCV	Vírus da Hepatite C
HTLVI	Vírus Linfotrópico T Humano tipo I
IFN	Interferon
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MALT	Tecido Linfóide Associado à Mucosa
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials</i>
OSS	<i>Ocular Staining Score</i>
QVRSB	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde Bucal
SLF	Sialodenite Linfocítica Focal
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

US

Ultrassonografia

USGS

Ultrassonografia das Glândulas Salivares

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	Doença de Sjögren.....	18
2.2	Manifestações clínicas e tratamento.....	19
2.3	Etiopatogênese.....	22
2.4	Diagnóstico.....	23
2.5	Ultrassonografia das glândulas salivares maiores.....	26
2.6	Sicca não-Sjögren.....	32
3	OBJETIVOS	34
3.1	Objetivo geral.....	34
3.2	Objetivos específicos.....	34
4	METODOLOGIA	35
4.1	Desenho do estudo e período de recrutamento.....	35
4.2	Local da pesquisa.....	35
4.3	Aspectos éticos.....	35
4.4	Pacientes e critérios de elegibilidade.....	36
4.5	Coleta de dados.....	36
4.6	Instrumentos de coleta.....	36
4.6.1	Fluxo salivar não estimulado.....	36
4.6.2	Escore: <i>Clinical Oral Dryness score</i>	37
4.6.3	Biópsia de glândulas salivares menores labiais e análise microscópica.....	37
4.6.4	Ultrassonografia das glândulas salivares maiores.....	39
4.7	Análise estatística.....	40
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
	Artigo: Sjögren disease and non-Sjögren <i>sicca</i> : clinicopathological and ultrasonographic findings in a Brazilian cross-sectional study.....	42

6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
	REFERÊNCIAS.....	88
	APÊNDICE A - Ficha Clínica de Atendimento Odontológico.....	94

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A Doença de Sjögren (DSj) é uma doença crônica, de evolução lenta e progressiva, caracterizada por infiltrado linfocitário que afeta o epitélio das glândulas exócrinas, principalmente salivar e lacrimal, e pode levar a xerostomia e xeroftalmia. É uma doença sistêmica com risco de transformação para linfoma, podendo afetar, em cerca de 30 a 40% dos pacientes, as articulações, os pulmões, o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso periférico (SNP) e os rins. Estudos mais recentes têm mostrado que há subgrupos de pacientes com manifestações clínicas, padrões histológicos (presença de centros germinativos), perfil de citocinas e prognósticos diferentes (Fox, 2005; Lendrem *et al.*, 2014; Mariette; Criswell, 2018; Negrini *et al.*, 2022).

A DSj pode ser primária quando ocorre de forma isolada ou pode estar associada a outra doença autoimune, principalmente a artrite reumatoide. É considerada a segunda doença reumática autoimune sistêmica mais prevalente, possui predileção pelo sexo feminino na proporção de 9:1 e acomete pacientes entre 40 e 60 anos (Qin *et al.*, 2015; Vivino *et al.*, 2019).

O critério de classificação estabelecido pelo Colégio Americano de Reumatologia / Liga Europeia contra o Reumatismo (ACR/EULAR) é o mais recente e coloca a positividade para anticorpos anti-SSA/Ro e o aspecto microscópico de sialoadenite linfocítica focal (SLF) com um score focal ≥ 1 com um papel central (pontuação de 3) no diagnóstico. A SLF, caracterizada pela inflamação crônica mediada pela infiltração de células T, leva à proliferação de células B produtoras de autoanticorpos, resultando em destruição glandular global e deficiência na função glandular (Shiboski *et al.*, 2017).

A biópsia de glândula salivar menor (BGSM) desempenha um papel fundamental no critério de classificação ACR/EULAR, embora isoladamente ela não defina o diagnóstico da DSj, tem um peso importante nessa avaliação. Apesar de sua presença variável em todo o mundo, a DSj é de difícil diagnóstico, sendo o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico final de 7 anos (Barrio-Nogal *et al.*, 2023). As glândulas salivares dos pacientes com DSj não são apenas uma ferramenta diagnóstica para a doença, mas também são capazes de fornecer dados importantes sobre a evolução da patologia, na estratificação dos pacientes, diferenciar doenças

com características semelhantes e são potencialmente capazes de informar sobre a resposta ao tratamento.

Métodos não invasivos têm sido propostos para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com DSj, dentre eles a ultrassonografia das glândulas salivares maiores e suas variações de interpretação no modo-B e no modo Doppler colorido têm sido estudadas (Kim; Min, 2024).

Um grupo heterogêneo de pacientes que também possui as características clínicas de xerostomia e/ou xeroftalmia, mas não preenchem os critérios diagnósticos para DSj são chamados de sicca não-Sjögren. Esse grupo sofre com as queixas de secura ocular e/ou oral, no entanto, muitas vezes, não recebem os mesmos cuidados multidisciplinares que os pacientes com DSj. Esse fato foi apontado por Tashbayev *et al.* (2020) como um dos motivos que poderiam explicar seus achados de que pacientes sicca não-Sjögren possuem uma pior qualidade de vida relacionada bucal (QVRSB) quando comparados a pacientes com DSj.

Dessa forma é importante entender as características clínicas e histopatológicas específicas desses dois grupos e aquelas que os diferenciam, bem como, evidenciar as apresentações das glândulas salivares por um método não invasivo como a ultrassonografia. Para assim, subsidiar outros estudos que investiguem métodos diagnósticos mais rápidos, tratamento eficaz e aprimorando o processo diagnóstico de um grupo pouco estudado quando comparado com indivíduos DSj.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença de Sjögren

A Doença de Sjögren (DSj) é uma desordem sistêmica, crônica e autoimune caracterizada pela inflamação de glândulas exócrinas que acomete principalmente glândulas salivares e lacrimais, causando dano tecidual e disfunção glandular, resultando em xerostomia (boca seca) e xeroftalmia (olho seco), a síndrome *sicca*. (Fox, 2005; Lendrem *et al.*, 2014; Negrini *et al.*, 2022).

A primeira descrição da doença de Sjögren é geralmente atribuída a Mikulicz-Radecki, que em 1892 descreveu um homem de 42 anos com aumento bilateral das glândulas parótidas e lacrimais associados a um infiltrado de pequenas células redondas. Em 1925, Henri Gougerot, relatou três casos clínicos de pacientes com sintomas de *secura* generalizada (olho, boca, nariz, traquéia e vagina) e atrofia das glândulas salivares. Mais tarde, em 1933, o oftalmologista Henrik Sjögren descreveu achados clínicos e histológicos em 19 mulheres com quadro de olhos secos ao qual denominou de ceratoconjuntivite seca, e observou que 13 desses pacientes também apresentavam manifestações extraglandulares, provavelmente artrite reumatoide. Posteriormente, nos anos 1935-1943, o trabalho de Sjögren foi reconhecido e o termo "síndrome de Sjögren" passou a ser usado desde então. (Fox, 2005; Parisi *et al.*, 2020; Sjögren, 1933).

A designação Doença de Sjögren tem sido cada vez mais adotada e recomendada por especialistas e possui como justificativa o fato de que a mesma não representa apenas um conjunto de sinais e sintomas, mas sim uma doença autoimune distinta, com autoanticorpos característicos, histopatologia glandular e padrão de envolvimento sistêmico com consequências potencialmente graves que merece diagnóstico preciso, estudo cuidadoso e tratamento abrangente. (Baer; Hammitt, 2021).

A doença pode ocorrer de forma isolada sem a presença de outra doença autoimune, sendo denominada de Doença de Sjögren primária. No entanto se ocorrer em associação com outra doença autoimune, como artrite reumatoide (AR), lúpus sistêmicos (LES) ou esclerose sistêmica (ES), é classicamente denominada DSj secundária (Price *et al.*, 2025). Atualmente a sua forma até então denominada como

secundária tem sido relatada como DSj relacionada a outras doenças, uma vez que é difícil determinar qual doença manifestou-se primariamente (Beydon *et al.*, 2024).

A DSj é considerada a segunda doença reumática autoimune sistêmica mais comum, depois da AR (Vivino *et al.*, 2019) e afeta principalmente mulheres de meia-idade na perimenopausa. A revisão sistemática com meta-análise de Qin *et al.* (2015) demonstrou que a DSj apresenta uma razão mulher/homem de aproximadamente 9:1 e a idade geral dos pacientes com DSj foi de 56,16 anos. É difícil determinar a verdadeira prevalência da DSj devido às diferenças nos critérios diagnósticos aplicados nos estudos, características demográficas específicas de cada população avaliada e demora no processo diagnóstico (Vivino *et al.*, 2019). Portanto, a prevalência da DSj varia amplamente em todo o mundo, de 0,03% no Japão a 4,5% na Suécia (Patel; Shahane, 2014). A meta-análise de Qin *et al.* (2015) demonstrou uma prevalência de aproximadamente 60,82 (Intervalo de confiança 95%, 43,69 a 77,94) casos por 100.000 habitantes. No Brasil, um estudo de base populacional utilizando o critério de classificação do Grupo do Consenso Americano-Europeu de 2002 (GCAE-2002), realizado na cidade de Vitória/ES, demonstrou prevalência de DSj na população de 0,17% (Valim *et al.*, 2013).

2.2 Manifestações clínicas e tratamento

A DSj é classicamente caracterizada pelo intenso processo inflamatório linfocítico que acomete as glândulas salivares e lacrimais com sintomas de boca seca e olho seco, no entanto a secura de outras superfícies mucosas, como vias aéreas, trato digestivo e vagina, e manifestações sistêmicas são comuns (Negrini *et al.* 2022). O espectro da doença é muito amplo e os sintomas podem variar entre secura leve a grave, podendo ocorrer envolvimento extraglandular em 30 a 40% dos pacientes de DSj, incluindo: febre, emagrecimento, púrpura palpável, úlceras cutâneas, poliartralgia, fadiga, poliartrite, glomerulonefrites e neuropatias variadas. Ainda, uma parte dos pacientes pode ter envolvimento sistêmico grave, afetando concomitantemente os sistemas pulmonar, neurológico, dermatológico, renal e hematológico, e linfomas de células B (Mariette; Criswell, 2018; Negrini *et al.* 2022; Ramos-Casals *et al.*, 2008; Ramos-Casals *et al.*, 2014).

Pacientes com DSj possuem um risco de 5% a 10% ao longo da vida de desenvolver linfoma, que é estimado ser cerca de 15 a 20 vezes maior que a

população saudável. Esses tumores são predominantemente linfomas de células B não Hodgkin, principalmente os linfomas MALT (Linfoma de tecido linfóide associado à mucosa). O aumento persistente (superior a 2 meses) das glândulas salivares maiores, principalmente a parótida, é um sinal clínico bem conhecido de possível envolvimento por linfoma. Outros fatores de risco prognóstico incluem a linfadenopatia, esplenomegalia, neutropenia, baixos níveis de complemento C4, crioglobulinemia e púrpura palpável (Liang *et al.*, 2014; Longhino *et al.*, 2023; Ramos-Casals *et al.*, 2020).

Xeroftalmia acomete entre 85% e 98% dos pacientes com doença de Sjögren primária, principalmente devido à redução da secreção lacrimal basal. Essa condição frequentemente evolui para ceratoconjuntivite *sicca*, caracterizada por irritação ocular crônica e alterações anormais no epitélio da córnea e da conjuntiva. Os sintomas mais comuns incluem vermelhidão, prurido, sensação de areia nos olhos, queimação, presença de corpo estranho e fotofobia. Cerca de 43% dos pacientes relatam sintomas persistentes por mais de cinco anos, um quarto deles apresenta vermelhidão ocular em pelo menos metade do tempo e 25% são incapazes de produzir lágrimas (Trevisani *et al.*, 2019).

Xerostomia é a sensação de boca seca relatada por aquele que é acometido, sendo o principal sintoma da hipossalivação e o principal sintoma bucal dos pacientes com DSj (Humphrey; Williamson, 2001; Rehman, 2003). Já a hipossalivação é definida pela sialometria, na qual o fluxo salivar em repouso é igual ou inferior a 0,1 ml/min (Ship; Fox; Baum, 1991). A saliva lubrifica e protege os tecidos moles e duros da cavidade oral e desempenha um papel na promoção e manutenção da saúde bucal devido às suas atividades antibacterianas e antifúngicas e à capacidade tamponante que auxilia na remineralização dentária. Ela também participa de diferentes funções, como fala, paladar, digestão e formação do bolo alimentar. Alterações na qualidade e quantidade da saliva podem levar a desconforto oral crônico e aumentar o risco de diversas condições bucais. Conseqüentemente, indivíduos com DSj são frequentemente afetados por cáries dentárias, ulcerações inespecíficas da mucosa, infecções fúngicas e também por dificuldades para falar, engolir, mastigar e usar próteses (Serrano *et al.*, 2018; Vujovic *et al.*, 2023; Kosek *et al.*, 2004).

A saúde bucal impacta a experiência social e emocional das pessoas, bem como o funcionamento físico, sendo parte integrante da saúde geral. A Qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB) tem natureza multidimensional e foi

desenvolvida para mensurar como as condições bucais afetam o bem-estar dos pacientes (Sischo;Broder, 2011). Alguns estudos foram capazes de demonstrar que indivíduos com DSj apresentaram uma percepção mais negativa de sua QVRSB, quando comparados a controles saudáveis (Azuma *et al.*, 2020; Molania *et al.*, 2023).

A DSj também afeta a qualidade de vida dos pacientes de modo geral. Uma revisão de literatura demonstrou que a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é marcadamente reduzida na DSj comparada com a QVRS em controles saudáveis. Esse resultado foi observado em vários domínios nas mais diversas populações estudadas em todo o mundo. O impacto negativo da DSj na QVRS foi semelhante ao observado em outras doenças crônicas, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e sicca não-Sjögren. Ainda foi demonstrado que a QVRS prejudicada pela DSj está associada à fadiga, dor/envolvimento articular, envolvimento ocular e oral, prurido, disfunção sexual, sono prejudicado, manifestações pulmonares, disfunção psicológica e função física prejudicada (Miyamoto; Valim V; Fisher, 2021).

Um estudo de revisão sistemática com meta-análise encontrou, no geral, um risco de morte 1,46 vezes maior em pacientes com DSj quando comparados à população em geral. Ainda demonstrou que os riscos de mortalidade foram maiores em estudos com tempo de acompanhamento superior a 8 anos. Risco de mortalidade significativamente maior foi encontrado em pacientes com idade avançada, sexo masculino, vasculite, doença pulmonar intersticial, complementos baixos, anti-La/SSB positivo e crioglobulinemia; e adverte que mais atenção deve ser dada aos pacientes com fatores de prognóstico ruim (Huang *et al.*, 2021).

Apesar do crescente conhecimento sobre a fisiopatologia da DSj, um tratamento curativo para DSj ainda não está disponível atualmente. O objetivo é aliviar os sintomas devido ao dano causado às glândulas exócrinas, bem como controlar as manifestações extraglandulares da doença. O tratamento é principalmente direcionado aos sintomas. A secura deve ser tratada com terapia tópica como primeira etapa, utilizando-se de substitutos de saliva e lágrimas. Em casos de doença ativa, em uma segunda etapa o tratamento pode ser baseado em agonistas muscarínicos (cloridrato de pilocarpina e cloridrato de cevimelina). No entanto, o principal efeito adverso desses agentes é a sudorese, que pode ser minimizada pelo aumento gradual da dose (Longhino *et al.*,2023; Mariette;Criswell, 2018; Negrini *et al.*, 2021).

Ainda, em relação aos cuidados associados à xerostomia/hipossalivação a estimulação salivar por uso de goma de mascar sem açúcar, o aumento do consumo

de água, o controle rigoroso do biofilme dental, o uso de terapias que promovam a remineralização dental, o consumo de alimentos com baixo potencial cariogênico e a assistência odontológica contínua são estratégias importantes. (González *et al.*, 2013).

As manifestações sistêmicas devem ser tratadas com uma abordagem órgão-alvo com etapas terapêuticas subsequentes. A recomendação em relação aos esteróides é administrá-los na dose e duração mínimas para alcançar o controle da doença. Para se evitar o uso de esteroides por longo prazo, medicamentos imunossupressores (Metotrexato, Micofenolato de sódio, Azatioprina e Ciclofosfamida) são uma estratégia. Medicações direcionadas aos linfócitos B (por exemplo, Rituximabe, Epratuzumabe e Belimumabe) são reservadas para pacientes com doença sistêmica grave e refratária (Longhino *et al.*, 2023; Mariette; Criswell, 2018; Negrini *et al.*, 2021).

O manejo de pacientes com DSj requer uma abordagem multidisciplinar integrada, incluindo diferentes especialidades de saúde, como médicos de família, imunologistas, clínicos, reumatologistas, oftalmologistas, otorrinolaringologistas e dentistas.

2.3 Etiopatogênese

A DSj é considerada um processo multifatorial na qual a interação entre predisposições genéticas, mecanismos epigenéticos, fatores ambientais e hormonais são capazes de desencadear uma resposta autoimune anormal mediada principalmente por linfócitos T e B. A inflamação decorrente dessa resposta autoimune inicia, perpetua e amplifica o dano tecidual e leva a um comprometimento funcional progressivo dos órgãos afetados e a um ambiente inflamatório crônico (Parasis *et al.*, 2020).

Os mecanismos fisiopatológicos da DSj envolvem uma fase de gatilho induzida por fatores ambientais, como infecções virais, atuando sobre fatores epigenéticos específicos, em indivíduos geneticamente predispostos em um contexto de alteração da regulação hormonal. Em seguida ocorre a desregulação da função normal das células epiteliais das glândulas exócrinas que passam a atuar como células apresentadoras de antígenos, produtoras de interferon (IFN) tipo I e quimiocinas (como o fator ativador de células B - *B-cell activating factor*, BAAF) e

capazes de processar antígenos virais e autoantígenos, levando a ativação de células T e B autorreativas. Células T autorreativas levam ao dano tecidual através da liberação de grânulos citotóxicos. Esse processo culmina em uma fase de inflamação crônica caracterizada por infiltração tecidual linfocítica, ativação de células T, hiperatividade de linfócitos B, produção de autoanticorpos e dano tecidual (Konttinen; Käsä-Ronkainen, 2002; Parisi *et al.*, 2020).

Nesse modelo fisiopatológico para a DSj, fatores ambientais, incluindo a infecção viral, levam à ativação de células epiteliais das glândulas exócrinas. Os principais vírus envolvidos na indução de DSj incluem vírus Epstein-Barr (EBV), vírus linfotrófico T humano tipo I (HTLV-I), vírus da hepatite C (HCV) e vírus Coxsackie (Björk; Mofors; Wahren-Herleniu, 2020).

Os fatores predisponentes e desencadeadores, associados à resposta imunológica anormal, levam à infiltração dos tecidos por células inflamatórias. Nas glândulas salivares, esse infiltrado apresenta-se na forma de aglomerados de linfócitos (focos) localizados ao redor dos ductos, caracterizando a sialoadenite linfocítica focal. Os linfócitos TCD4 ativados e os linfócitos B representam, respectivamente, cerca de 70% e 20% do infiltrado inflamatório. Em menor proporção estão as células dendríticas, plasmócitos e macrófagos. Dessa forma, tanto os constituintes da imunidade inata quanto a adaptativa fazem parte da fisiopatologia da DSj (Chivasso *et al.*, 2021; Parisi *et al.*, 2020).

2.4 Diagnóstico

Devido à heterogeneidade dos sinais e sintomas dos pacientes de DSj, a partir de 1965, diversos critérios de classificação foram propostos. Os critérios de Copenhague foram apresentados em 1986, seguidos pelos critérios de classificação da comunidade europeia em 1993 e depois pelos critérios do grupo de consenso americano-europeu (American European Consensus Group - AECG) em 2002 (VITALI *et al.*, 2002). Esses critérios foram revistos em 2016 e renomeados como critérios de classificação ACR/EULAR (*American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism*) (Shiboski *et al.*, 2017). Sendo os dois últimos os mais utilizados atualmente.

Nos critérios de classificação do AECG de 2002 imagens funcionais ou morfológicas das glândulas salivares por sialografia da parótida ou cintilografia salivar

foram validadas para avaliação objetiva do envolvimento glandular. Na sialografia, um meio de contraste comumente contendo o iodo é administrado ao tecido glandular por injeção retrógrada, fornecendo uma boa ilustração das estruturas ductais (Jonsson; Baldini, 2016). No entanto, a sialografia é considerada um método invasivo devido a necessidade de canulação, injeção de materiais de contraste e requerer exposição à radiação (Obinata *et al.*, 2010), além desse método não poder ser utilizado em glândulas salivares que apresentam processos inflamatórios agudos devido a sua possível contribuição na propagação da infecção (Marques; Costa, 2006). Por sua vez, a cintilografia fornece uma medida quantitativa da função das glândulas salivares por meio de imagens da captação e excreção de um traçador radioativo (^{99m}Tc -pertechnetato de sódio) (Jonsson; Baldini, 2016). Esse é um método considerado sensível, mas inespecífico que pode causar resultados falso-positivos (Oruck *et al.*, 2021), uma vez que a captação diminuída bilateralmente e a excreção retardada podem ser observadas em pacientes com outras doenças sistêmicas de tecido conjuntivo, sialodenite crônica recorrente, sialodenoze e envelhecimento fisiológico, bem como naqueles com DSj (Damjanov *et al.*, 2016).

A classificação ACR/EULAR de 2016 inclui a biópsia de glândulas salivares menores (BGS), fluxo salivar através da sialometria, testes laboratoriais de autoanticorpos e testes oculares objetivos, mas exclui os métodos de imagem dos critérios diagnósticos da DSj. Os critérios da ACR/EULAR são baseados em 5 testes ou itens objetivos, resultando em uma pontuação total (derivada da soma dos pesos atribuídos a cada teste/item positivo) de no mínimo 4 para que seja considerado DSj. Focus Score (FS) maior ou igual a 1 e a sorologia anti-SSA/Ro positiva possuem o peso mais alto (3 para cada teste positivo), enquanto o Ocular Staining Score (OSS) maior ou igual a 5 em pelo menos 1 olho, teste de Schirmer menor ou igual a 5 mm/5min em pelo menos 1 olho e taxa de fluxo salivar não estimulado (FSNE) menor ou igual a 0,1 mL/min, terão peso 1 para cada teste positivo (Shiboski *et al.*, 2017). A Tabela 1, demonstra os critérios da classificação ACR/EULAR.

Tabela 1 - Critérios da Classificação ACR/EULAR (2016) para diagnóstico de Doença de Sjögren primária traduzido para português.

Exame	Peso
Biópsia labial com sialodente linfocítica focal e focus score ≥ 1	3
Anti SSA/Ro positivo	3
Fluxo salivar não estimulado $\leq 0,1$ ml/min	1
OSS ≥ 5 ou (van Bijsterveld score ≥ 4) em pelo menos um olho	1
Teste Schimer ≤ 5 mm/5min em pelo menos um olho	1

Fonte: Shiboski *et al.*, 2017. Tradução para português pela autora.

O trabalho de Shiboski *et al.* (2017) também apresenta os critérios de exclusão para classificação ACR/EULAR 2016:

Os critérios de exclusão incluem diagnóstico prévio de qualquer uma das seguintes condições, o que excluiria o diagnóstico de DSj e a participação em estudos de DSj ou ensaios terapêuticos devido à sobreposição de características clínicas ou interferência nos testes de critérios: 1) história de tratamento com radiação de cabeça e pescoço, 2) infecção por hepatite C (com confirmação por reação em cadeia da polimerase), 3) AIDS, 4) sarcoidose, 5) amiloidose, 6) doença do enxerto contra hospedeiro, 7) doença relacionada à IgG4.

A classificação de DSj aplica-se a qualquer indivíduo que atenda aos critérios de inclusão (qualquer paciente com pelo menos um sintoma de secura ocular ou oral), não tenha nenhuma condição listada como critério de exclusão, e que tenha uma pontuação ≥ 4 na soma dos pesos dos testes apresentados na Tabela (Shiboski *et al.*, 2017).

Portanto, o diagnóstico e a classificação da DSj dependem de uma combinação de características clínicas, laboratoriais, histopatológicas e entre elas, a biópsia da glândula salivar menor (BGSM) e o autoanticorpo anti-SSA/Ro têm um papel classificador essencial. A BGSM é realizada em mucosa labial inferior clinicamente normal, paralela à borda do vermelhão e lateral à linha média, permitindo a retirada de cinco ou mais glândulas acessórias. Estas glândulas podem então ser examinadas histopatologicamente quanto à presença de agregados inflamatórios crônicos focais compostos por 50 ou mais linfócitos e plasmócitos. Apesar do seu

elevado valor diagnóstico e prognóstico, segundo Cutolo *et al.* (2016) a BGSM é considerada um procedimento invasivo e pode estar associado a complicações como dor em 7,32%, inflamação em 3,66% e sensibilidade alterada em 3,05% dos casos. Para Callegher *et al.* (2020) a BGSM apresenta algumas limitações, pode ser recusado pelo paciente ou pode ser contraindicado por alguma condição sistêmica do paciente.

O diagnóstico e a classificação da DSj continuam a ser um desafio, pois muitas condições, principalmente outras doenças autoimunes, podem apresentar características semelhantes. Além disso, o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico final é de 7 anos (Barrio-Nogal, 2023). Portanto, esforços contínuos para aprimorar o atual conjunto de critérios são justificados para aumentar a precisão e diminuir o tempo para o diagnóstico.

2.5 Ultrassonografia das glândulas salivares maiores

Pensando em outros métodos menos invasivos que possam auxiliar no diagnóstico e acompanhamento do paciente com DSj, diversos trabalhos recentes têm estudado a ultrassonografia das glândulas salivares maiores (glândulas parótida e submandibular). Esse é um método de baixo custo, rápido, facilmente acessível, livre de radiação e reprodutível, que tem sido proposto como uma alternativa conveniente e não invasiva à sialografia e cintilografia para o diagnóstico e classificação da DSj (Oruck *et al.*, 2021).

A utilização do ultrassom (US) como método diagnóstico baseia-se na transmissão de ondas sonoras através de uma área a ser examinada e na reflexão dessas ondas quando atingem uma interface entre tecidos de diferentes densidades. A reflexão do som também é denominada eco, por isso alguns autores denominam esse exame de ecografia (Marques, 2006).

As glândulas salivares maiores apresentam um grupo de fácil acesso ao exame ultrassonográfico e devem ser escaneadas em seus eixos transversal e longitudinal (Jousse-Joulin *et al.*, 2019).

As glândulas parótidas (GP) são as maiores e são responsáveis por 25% do débito salivar. Estão localizadas perpendicularmente ao ramo mandibular, que geralmente está localizado imediatamente à frente do tragus da orelha. O nervo facial divide a GP em lobo superficial e profundo que estão ligados por um istmo. A artéria

carótida externa e as veias retromandibulares são visíveis na ultrassonografia modo B da glândula parótida; no entanto, o ducto excretor (ducto de Stensen) não é visível, a menos que esteja dilatado devido a condições patológicas (Jousse-Joulin *et al.*, 2019).

As glândulas submandibulares são responsáveis pelo maior volume do débito salivar, cerca de 70%. Estão localizadas no triângulo submandibular, com as margens dos ventres anterior e posterior do músculo digástrico e do corpo da mandíbula. O ducto excretor submandibular (ducto de Wharton) percorre da glândula submandibular ao nível da borda do músculo milo-hióideo e se estende até seu orifício na carúncula sublingual ao longo da parte medial da glândula sublingual. Em geral, um ducto não dilatado não é visível na ultrassonografia, mas em indivíduos muito magros pode ser visível (Bialek *et al.*, 2006; Jousse-Joulin *et al.*, 2019)

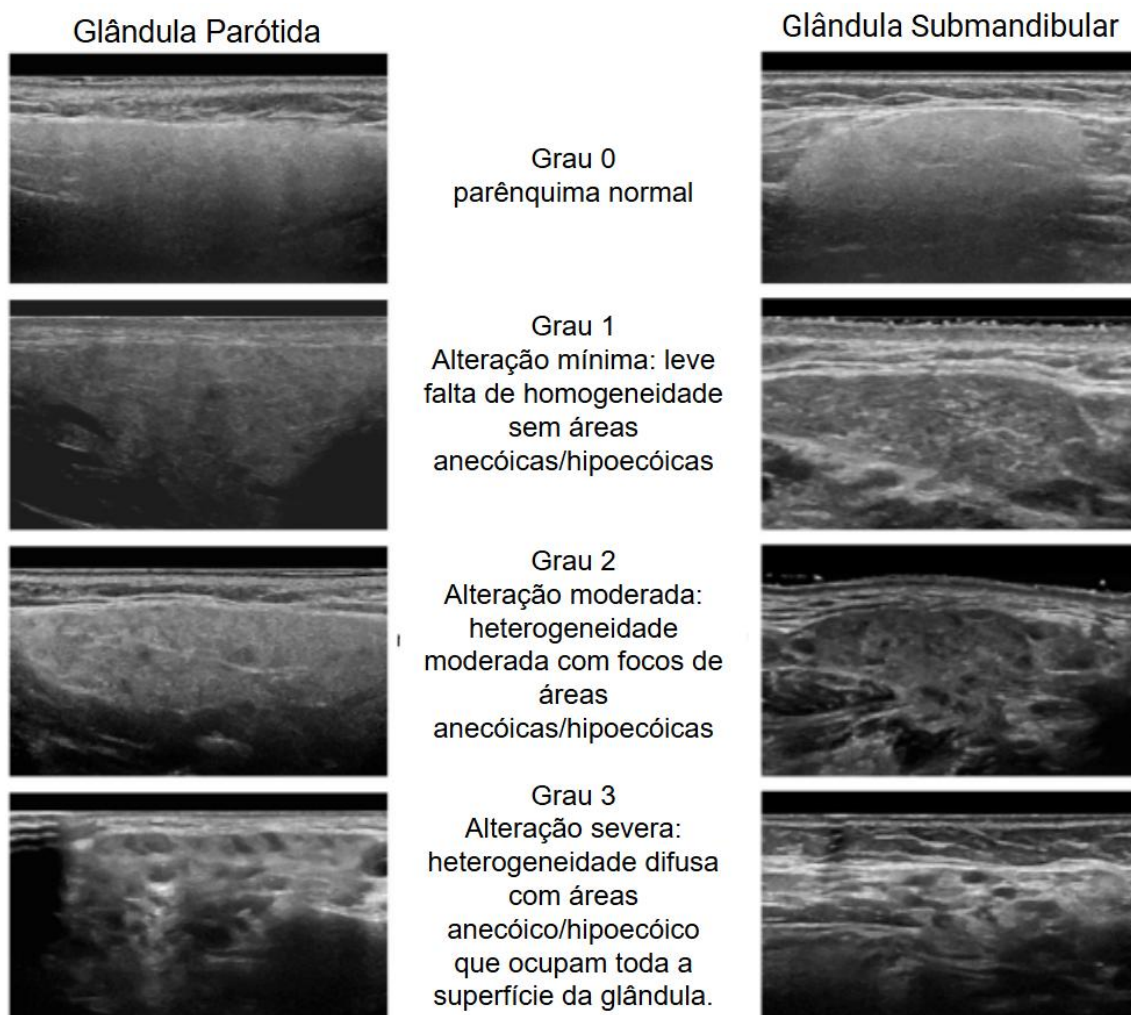
As glândulas salivares maiores normais no US apresentam ecogenicidade homogênea, comparável à de outras glândulas lobulares como a tireóide, podendo variar de marcadamente a ligeiramente hiperecótica em comparação aos músculos adjacentes. Quando as glândulas salivares apresentam alto teor de gordura elas são marcadamente hiperecóticas em comparação aos músculos circundantes e em alguns casos os vasos que cruzam a glândula parótida são pouco visíveis nas imagens em escala de cinza (Bialek *et al.*, 2006; Zajkowski; Ochal-Choinska, 2016).

O primeiro estudo a avaliar as características ultrassonográficas no modo B das glândulas salivares dos pacientes com DSj foi publicado em 1990 por Kawamura *et al.* que avaliou 24 pacientes com DSj primária e relacionada a outra doença. Nas imagens ecográficas, as glândulas submandibulares de 88% dos pacientes apresentaram um padrão heterogêneo, diferentemente de todos os controles que apresentaram padrões homogêneos e, portanto, os autores sugeriram que a ultrassonografia poderia ser utilizada na avaliação do envolvimento das glândulas salivares em pacientes com DSj. Desde então, seis sistemas de pontuação para classificação da ultrassonografia das glândulas salivares (USGS) foram propostos (De Vita *et al.*, 1992; Salafi *et al.*, 2000; Hocever *et al.*, 2005; Milic *et al.*, 2010; Cornec *et al.*, 2013; Fana *et al.*, 2021).

Objetivando padronizar a USGS, maximizar sua utilidade na DSj, desenvolver um sistema de pontuação USGS confiável e avaliar a adição de uma pontuação USGS aos critérios de classificação da DSj, em 2016 foi criado o *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials* - OMERACT (Jousse-Joulin *et al.*, 2019).

Dessa forma, em 2019 o grupo OMERACT publicou definições e um sistema simples de pontuação semiquantitativa baseado na avaliação da homogeneidade parenquimatosa das quatro principais glândulas salivares. Este sistema de pontuação de quatro notas (de 0 a 3) para glândulas parótida e submandibular em pacientes com DSj foi definida como: grau 0, parênquima normal; grau 1, alteração mínima: leve falta de homogeneidade sem áreas anecóicas/hipoecóicas; grau 2, mudança moderada: heterogeneidade moderada com focos de áreas anecóicas/hipoecóicas; grau 3, mudança severa: heterogeneidade difusa com áreas anecóico/hipoecóico que ocupam toda a superfície da glândula. Nesse sistema uma pontuação ≥ 2 para pelo menos uma glândula salivar indicaria alteração sugestiva de DSj (Jousse-Joulin *et al.*, 2019). O sistema OMERACT, assim como os outros diferentes sistemas de pontuação destaca a falta de homogeneidade parenquimatosa da glândula como a característica mais importante para diferenciar a DSj de outras doenças das glândulas salivares e de pacientes sem alteração.

Figura 1 - Sistema de pontuação OMERACT para glândula parótida e submandibular.



Fonte: Fana *et al.*, 2021. Tradução para português pela autora.

Os estudos de Jousse-Joulin *et al.* (2019) e Robin *et al.* (2021) adicionaram uma pontuação USGS ≥ 2 (OMERACT) aos critérios de classificação ACR/EULAR de 2016 e observaram que houve melhora da sensibilidade (87% para 93%, e 89,4% para 91,5%), sem modificação substancial da especificidade (84,1% para 82,6%, e 100% para 96%). Jousse-Joulin *et al.* (2019) demonstraram que o peso da pontuação USGS foi semelhante aos critérios de FSNE e teste de *Schirmer*. Esses últimos possuem peso 1 na ACR/EULAR 2016.

O estudo de Tang *et al.* (2023) mostrou que pontuações do sistema OMERACT foram moderadamente correlacionadas com o resultado das biópsias de glândulas salivares menores e que resultados negativos de USGS podem ajudar a

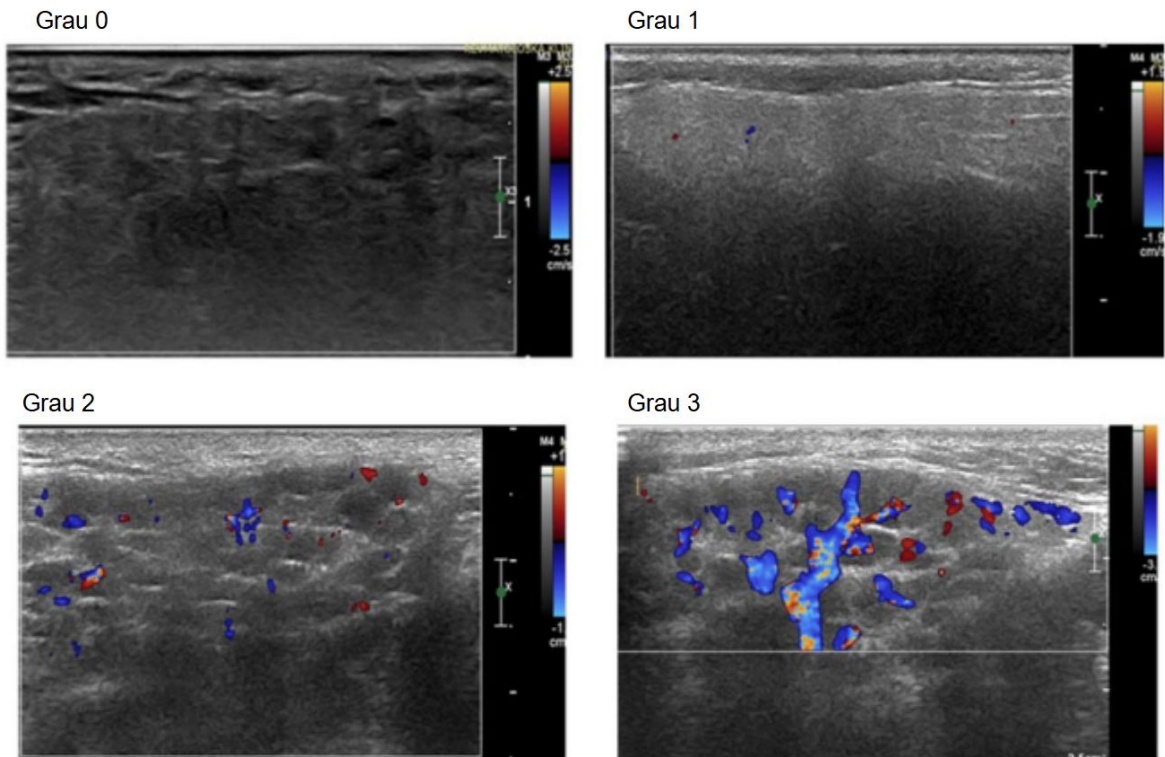
reduzir biópsias desnecessárias em pacientes anti-SSA negativos. Robin *et al.* (2021) também demonstraram o mesmo achado através da associação positiva entre a infiltração histológica de linfócitos das glândulas salivares menores e a classificação OMERACT do USGS. Da mesma forma, o trabalho de Al Tabaa *et al.* (2021) conclui que se os anticorpos anti-SSA forem negativos e a pontuação do exame ultrassonográfico for <2 no sistema OMERACT, o diagnóstico de DSj é muito improvável.

A ultrassonografia no modo B também tem demonstrado sua utilidade para o acompanhamento dos pacientes com DSj em tratamento. Dois ensaios clínicos com Rituximabe em pacientes com DSj incluíram a USGS como parâmetro de desfecho. 50% do grupo tratado com Rituximabe apresentou melhora na pontuação da USGS medida pelo método De Vita, enquanto apenas 7% do grupo placebo apresentaram melhora na semana 24 (Jousse-Joulin *et al.*, 2015). As pontuações USGS de pacientes com DSj tratados com Rituximabe foram significativamente menores do que as de um grupo tratado com placebo após as semanas 16 e 48 (Fisher *et al.*, 2018). Outro estudo piloto mostrou que o tamanho das glândulas parótidas e submandibulares foi reduzido em pacientes com DSj entre o período basal e 12 semanas após o tratamento com Rituximabe (Jousse-Joulin *et al.*, 2007). A pontuação USGS basal foi negativamente associada à taxa de fluxo de saliva total após o tratamento com estimulantes de saliva, como pilocarpina ou cevimelina, o que indica que pacientes com DSj com pontuações USGS basais mais baixas apresentam melhora do fluxo de saliva após o tratamento com estimulantes de saliva (Takagi *et al.*, 2016; Kim;Min, 2024).

Outra ferramenta disponível na avaliação das glândulas salivares por meio do US é o modo Doppler. O US Doppler é utilizado para avaliar a vascularização glandular. O processo inflamatório é caracterizado pelo aumento da perfusão intravascular, apresentando-se como hipervascularização. US com Doppler colorido para avaliação da vascularização das glândulas salivares na DSj também foi estudada pelo grupo OMERACT que propôs uma pontuação semiquantitativa. Esse escore apresenta os seguintes valores: grau 0, ausência de sinais vasculares visíveis na glândula; grau 1, sinais vasculares focais e dispersos; grau 2, sinais vasculares difusos detectados em <50% da glândula; e o grau 3, sinais vasculares difusos detectados em >50% da glândula. O score de US com Doppler colorido mostrou boa confiabilidade

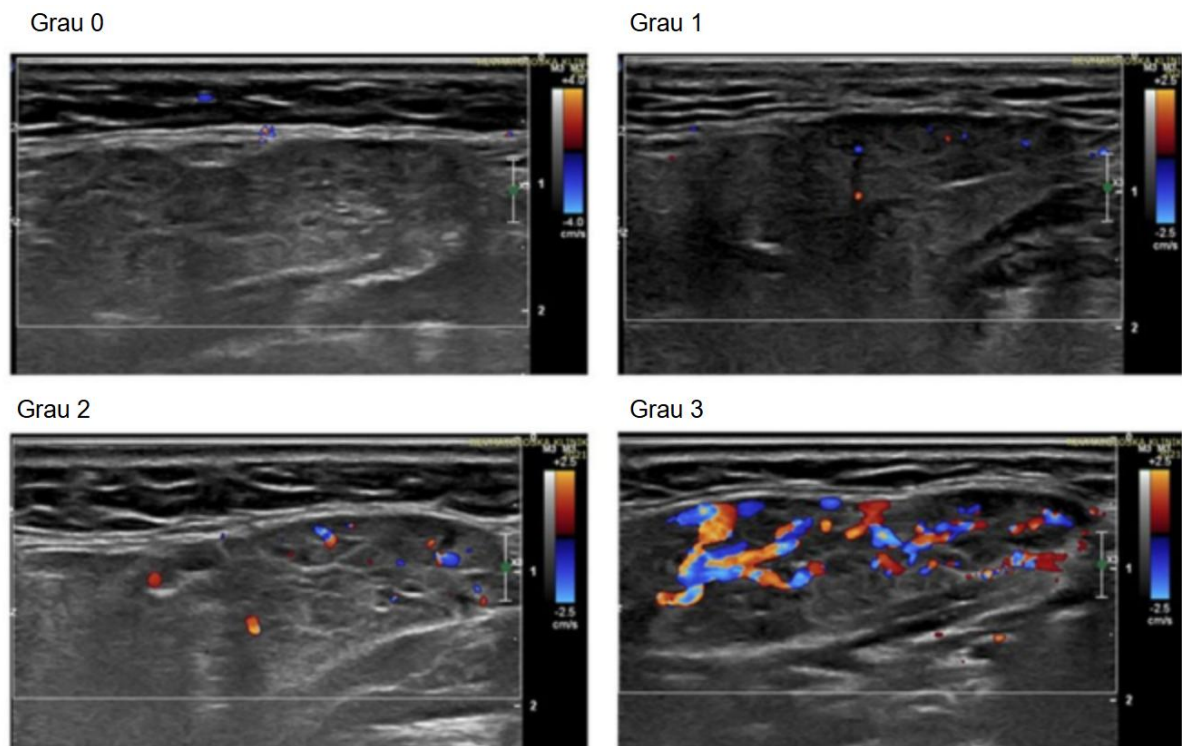
intra e inter-examinador, no entanto, sua aplicação clínica ainda deve ser melhor elucidada (Hocever *et al.*, 2022).

Figura 2 - Imagens da vascularização da glândula parótida de acordo com os graus do sistema de pontuação OMERACT para US Doppler colorido.



Fonte: Hocever *et al.*, 2022. Tradução para português pela autora.

Figura 3 - Imagens da vascularização da glândula submandibular de acordo com os graus do sistema de pontuação OMERACT para US Doppler colorido.



Fonte: Hocever *et al.*, 2022. Tradução para português pela autora.

2.6 Sicca não-Sjögren

Sicca não-Sjögren refere-se a um subgrupo de indivíduos que apresentam xerostomia e/ou xeroftalmia, mas não preenchem os critérios imunológicos ou histopatológicos para DSj (de Oliveira *et al.*, 2022; Pucino *et al.*, 2022). Anteriormente considerada uma condição benigna ou idiopática, a síndrome sicca não-Sjögren é agora reconhecida como uma entidade clínica distinta e pouco explorada que está associada a uma elevada carga sintomática (Aqrawi *et al.*, 2019). Propõe-se que sua fisiopatologia envolva vias inflamatórias e neuroimunes alternativas, incluindo assinaturas metabólicas relacionadas à obesidade e expressão diferencial de proteínas salivares, diferentemente do comprometimento glandular inflamatório observado na DSj (Pucino *et al.*, 2022).

Indivíduos com sicca não relacionada à DSj embora apresentem melhores parâmetros objetivos de salivação e sinais clínicos menos graves, demonstraram comprometimentos da qualidade de vida geral e relacionada à saúde bucal

comparáveis ou até piores do que aqueles experimentados por indivíduos com DSj, provavelmente porque recebem menos atenção, cuidados de saúde e acompanhamento inadequados (Tashbayev *et al.*, 2020). Apesar do comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde e da significativa carga sintomática, a patogênese e a heterogeneidade da síndrome sicca são mal caracterizadas e tratadas. Considerando-se a sobreposição de sintomas entre a DSj e a sicca não-Sjögren, é possível que haja processos patológicos compartilhados que impulsionem os sintomas, além de causas específicas para cada síndrome (Pucino *et al.*, 2022). Dessa forma, o diagnóstico deve incluir um conjunto de exames clínicos e laboratoriais, como testes sorológicos, biópsia de glândulas salivares menores, e testes salivares e oculares.

Estudos anteriores sobre sicca não-Sjögren raramente integraram dados clínicos, histopatológicos e de imagem das glândulas salivares (Restrepo-Jiménez *et al.*, 2019; Nakshbandie *et al.*, 2024). Além disso, a América Latina permanece notavelmente sub-representada (Restrepo-Jiménez *et al.*, 2019), com apenas algumas investigações disponíveis na literatura. Um estudo retrospectivo brasileiro que avaliou 510 pacientes com queixas de DSj, classificou 198 pacientes como DSj de acordo com os critérios do Grupo de Consenso Americano-Europeu (AECG) de 2002 (Vitali *et al.*, 2002), 149 como DSj associada a outras doenças reumáticas e 163 como não-DSj (de Oliveira *et al.*, 2022).

Um número substancial de indivíduos com sicca não-Sjögren, no entanto, permanece sem diagnóstico e/ou com tratamento inadequado, com os indivíduos afetados frequentemente excluídos de intervenções baseadas em evidências e acompanhamento clínico.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar de forma abrangente as características clínicas, histopatológicas e ultrassonográficas em pacientes sicca não-Sjögren e em pacientes diagnosticados com Doença de Sjögren de dois serviços de referência brasileiro.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar comparações entre pacientes sicca não-Sjögren e com Doença de Sjögren quanto as características clínicas, histopatológicas e ultrassonográficas de dois serviços de referência brasileiro.
- Avaliar possíveis correlações entre os achados histopatológicos no tecido da glândula salivar com as características clínicas e ultrassonográficas em cada grupo.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo e período de recrutamento

Trata-se de um estudo transversal realizado entre agosto de 2022 e dezembro de 2024.

4.2 Local da pesquisa

Participaram pacientes em investigação ou com diagnóstico prévio de Doença de Sjögren encaminhados aos serviços odontológicos da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FAO/UFMG) e ao ambulatório Borges da Costa, pelo ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) ou pela Rede Municipal de Regulação do Sistema Único de Saúde de Belo Horizonte. As amostras das BGSM coletadas foram processadas e coradas pelo Laboratório de Patologia Oral e Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia/UFMG.

4.3 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional (nº 60804622.9.000.5149). O consentimento informado foi obtido de todos os participantes e a identidade dos pacientes permaneceu anônima, de acordo com a Declaração de Helsinque. A participação foi voluntária e o participante tinha total autonomia em não responder alguma questão ou mesmo abandonar a pesquisa em qualquer fase.

Este estudo não acarretou riscos adicionais aos participantes visto que as amostras foram obtidas através de procedimento cirúrgico necessário para o diagnóstico da DSj que afeta a glândula salivar estudada ou através de lâminas e blocos arquivados no Laboratório de Patologia Oral e Bucomaxilofacial da FAO/UFMG ou da Faculdade de Medicina da UFMG que foram confeccionados com o mesmo objetivo. Os dados clínicos e a identidade dos pacientes foram incondicionalmente preservados, tratadas com total sigilo e confidencialidade, sendo as informações utilizadas somente para os fins desta pesquisa.

4.4 Pacientes e critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos em investigação ou já diagnosticados com doença de Sjögren e submetidos à biópsia de glândulas salivares menores.

Os pacientes foram classificados de acordo com os parâmetros clínicos, microscópicos e laboratoriais dos critérios ACR/EULAR de 2016 (Shiboski *et al.*, 2017; Price *et al.*, 2024). Indivíduos que se queixavam de xerostomia e/ou hipossalivação e não preencheram os critérios de classificação ACR/EULAR de 2016 foram designados para o grupo de indivíduos sicca não-Sjögren.

Os critérios de exclusão foram gestantes, uso prévio de agentes anticolinérgicos, pacientes com processos infecciosos, pacientes com histórico de radioterapia em cabeça e pescoço, pacientes com diagnóstico de síndrome da imunodeficiência adquirida, hepatite C, amiloidose, sarcoidose, doença do enxerto contra o hospedeiro ou doença relacionada à IgG4.

4.5 Coleta de dados

Dados sobre características sociodemográficas, histórico de doenças atuais e pregressas, tabagismo, etilismo, uso de medicamentos, queixas de xerofthalmia e xerostomia, dados histopatológicos das glândulas salivares menores, parâmetros sorológicos de anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, fator reumatoide e anticorpo antinuclear (FAN), bem como os resultados dos testes de OSS e Schirmer I, foram coletados por meio de entrevista clínica e anotados em ficha clínica desenvolvida pelo grupo de pesquisa. Quando necessário informações complementares foram consultadas em prontuários dos pacientes do HC/UFMG no Setor de Pesquisa do Centro de Documentação Clínica (CDC).

Avaliação da cavidade oral, testes de fluxo salivar e avaliações ultrassonográficas também foram realizadas.

4.6 Instrumentos de coleta

4.6.1 Fluxo salivar não estimulado

Para avaliar a taxa de fluxo salivar não estimulado (FSNE), os indivíduos foram solicitados a evitar beber, comer e fumar por pelo menos 1 hora antes da coleta. Durante a coleta de amostras de saliva não estimulada, os indivíduos foram orientados a sentar-se confortavelmente, sem engolir, e foram solicitados a cuspir toda a saliva acumulada em um tubo plástico de Falcon estéril graduado por 10 minutos consecutivos. Após a mensuração da quantidade total de saliva, o valor da FSNE foi determinado em mililitros por minuto (ml/min) (adaptado de Navazesh; Kumar *et al.*, 2008).

4.6.2 Escore: *Clinical Oral Dryness score*

A avaliação objetiva da xerostomia foi realizada utilizando o *Clinical Oral Dryness Score* – CODS (Osailan *et al.*, 2012). O exame intra oral de cada indivíduo foi realizado com um espelho odontológico padrão. O CODS utilizado no presente estudo consistiu em uma escala de 10 pontos, e cada ponto representa uma característica de secura oral, como a seguir: espelho gruda na mucosa jugal; espelho gruda na língua; língua despapilada; língua fissurada; aparência de vidro da mucosa oral; ausência de saliva no assoalho bucal; saliva espumosa; alteração da arquitetura gengival; lesão cervical não cariada; e presença de debris no palato. Para cada resposta positiva é atribuído o valor 1, de um total de 10. Uma pontuação total elevada indica aumento da gravidade da secura oral.

4.6.3 Biópsia de glândulas salivares menores labiais e análise microscópica

A biópsia das glândulas salivares menores labiais foi realizada como parte do processo de investigação para DSj como um dos critérios para classificação ACR/EULAR 2016. A biópsia foi realizada sob anestesia local (lidocaína 2% + epinefrina 1:100.000) com uma incisão de aproximadamente 1 cm na mucosa labial inferior normal para remoção de pelo menos quatro glândulas salivares menores (ou seis, se menores que 2 mm, segundo Fisher *et al.*, 2017), seguida de sutura. O paciente recebeu instruções pós-operatórias, verbais e por escrito, e foi acompanhado. As amostras de tecido foram fixadas em formol a 10%, incluídas em parafina, cortadas em dois cortes seriados com 50 µm de distância e coradas com hematoxilina e eosina (HE).

Para análise microscópica, avaliou-se inicialmente a adequação da amostra de acordo com a suficiência e conservação, e a mensuração da área total da superfície glandular foi realizada digitalmente em cortes corados com HE, utilizando o *software* Opticam OPTHD com objetiva de 2x. Um foco linfocítico é definido como a presença de agregados densos de 50 ou mais células mononucleares (principalmente linfócitos) em áreas periductais ou perivasculares, em regiões nas quais as características morfológicas normais da glândula são preservadas. O número de focos linfocíticos observados em cada área de 4 mm² foi contado para o cálculo do Escore de Foco (EF). O valor do EF foi obtido dividindo-se o número total de focos pela área da superfície glandular e multiplicando-se esse valor por 4. Portanto, o EF será apresentado em focos/4 mm². Foi estabelecido um escore máximo de 12, naqueles casos em que não era possível a individualização dos focos, devido a confluências dos mesmos. O grau de inflamação, atrofia acinar, dilatação acinar, dilatação ductal, fibrose e infiltração adiposa também foram avaliados (Fisher *et al.*, 2017). Esses últimos parâmetros foram classificados como ausentes, discretos, moderados ou graves e foram posteriormente dicotomizados em ausente-discreto e moderado-grave. A presença de centros germinativos e lesões linfoepiteliais também foi avaliada. O número total de focos e a classificação dos demais parâmetros da biópsia foram realizados por dois patologistas experientes (T.A.S. e S.F.S.).

Quando o valor de EF foi maior ou igual a 1, a biópsia foi considerada positiva (sialodenite linfocítica focal/SLF), e quando o valor de EF foi menor que 1, a biópsia foi considerada negativa (sialodenite crônica inespecífica).

Tabela 2 - Critérios microscópicos de classificação para doença de Sjögren baseados em Fisher *et al.*, 2017.

Sialoadenite linfocítica focal
Presença de focos linfocitários com 50 linfócitos ou mais adjacentes a ácinos preservados
Mensuração da área glandular de no mínimo 8mm ²
Cálculo do Escore focal
Avaliação e classificação do grau de inflamação
Avaliação e classificação da alteração acinar
Avaliação e classificação da dilatação ductal
Avaliação e classificação da presença de fibrose
Avaliação e classificação da presença de infiltração adiposa
Avaliação da presença de centros germinativos
Avaliação da presença de lesão linfoepitelial

Fonte: elaborado pela autora, baseado em Fisher *et al.*, 2017.

4.6.4 Ultrassonografia das glândulas salivares maiores

Os pacientes que concordaram em se submeter aos exames de ultrassonografia das glândulas salivares foram examinados com um aparelho de ultrassom Logic P8 (GE Healthcare™, NY, EUA), equipado com um transdutor linear de alta frequência (8–13 MHz) com capacidade de análise Doppler espectral. Todos os procedimentos foram realizados por um dentista (B.L.S.F.) previamente calibrado em técnicas ultrassonográficas. As medidas ultrassonográficas foram posteriormente revisadas e confirmadas por um radiologista bucomaxilofacial experiente que não conhecia a presença ou ausência de doença nos pacientes (M.A.A.C.).

Os exames de ultrassom modo B e Doppler colorido foram realizados nos planos longitudinal e transversal das glândulas salivares submandibulares e parótidas bilaterais com o paciente em decúbito dorsal. A interpretação das imagens de ultrassom modo B e Doppler colorido foi realizada de acordo com o sistema de pontuação OMERACT (Fana *et al.*, 2021; Hocever *et al.*, 2022). As pontuações do Sistema de Pontuação Semi-quantitativo em Escala de Cinza OMERACT para DSj (0–3) aplicadas no estudo são definidas como: grau 0, parênquima normal; grau 1, heterogeneidade leve sem áreas anecóicas ou hipoeecóicas e bandas

hiperecogênicas; grau 2, heterogeneidade moderada com áreas anecóicas ou hipoecóicas focais; e grau 3, heterogeneidade grave com áreas anecóicas ou hipoecóicas difusas ocupando toda a glândula ou uma glândula fibrosa (Jousse-Joulin *et al.*, 2019; Fana *et al.*, 2021). O sistema de pontuação semiquantitativo de quatro graus para a avaliação da vascularização da glândula salivar na DSj é apresentado como: grau 0 correspondendo à ausência de sinais vasculares visíveis na glândula; grau 1 correspondendo a sinais vasculares focais e dispersos; grau 2 correspondendo a sinais vasculares difusos detectados em <50% da glândula; e o grau 3 correspondendo a sinais vasculares difusos detectados em >50% da glândula (Hocever *et al.*, 2022).

4.7 Análise estatística

Todos os dados coletados foram tabulados no *Microsoft Excel* 2019 (Microsoft Corp., Redmond, WA, EUA). As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para *Windows*, versão 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp). Foram realizadas análises descritivas e bivariadas. A distribuição de normalidade das variáveis quantitativas foi verificada com o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para as análises bivariadas, em relação às variáveis categóricas, os testes qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher foram utilizados para avaliar as diferenças entre os grupos sicca não-Sjögren e DSj. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar a mediana entre variáveis contínuas entre grupos e para as análises de associação dentro dos grupos. Quando apropriado, as possíveis correlações entre as variáveis foram realizadas pelas correlações de postos de Spearman. A significância estatística de $p < 0,05$ foi estabelecida.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão serão apresentados no formato de artigo científico intitulado “Sjögren disease and non-Sjögren *sicca*: clinicopathological and ultrasonographic findings in a Brazilian cross-sectional study” submetido ao periódico “Journal of Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology” (A2).

Sjögren disease and non-Sjögren *sicca*: clinicopathological and ultrasonographic findings in a Brazilian cross-sectional study

Abstract

Background: Non-Sjögren *sicca* refers to individuals with xerostomia and/or xerophthalmia who do not meet immunological or histopathological criteria for Sjögren disease (SjD). Despite overlapping symptoms, their clinical profile and salivary gland involvement remain insufficiently characterized. This study assessed the clinical, histopathological, and ultrasonographic features of individuals with non-SjD *sicca* and compared them with SjD patients.

Methods: A cross-sectional comparative study was conducted in two Brazilian referral centers. Patients underwent clinical evaluation, measurement of unstimulated salivary flow, oral dryness evaluation, serological testing, labial salivary gland biopsy, and major salivary gland ultrasonography according to OMERACT scoring criteria. Classification of SjD was based on the 2016 ACR/EULAR criteria. Data were analyzed descriptively and analytically.

Results: Among the 176 patients included (122 with SjD and 54 with non-SjD *sicca*), hyposalivation (76.2%; $p=0.002$), presence of germinal centers (12.5%; $p=0.017$), and minor salivary gland biopsy with moderate–severe inflammation (71.3%; $p<0.001$) were significantly more frequent in the SjD group. Higher OMERACT ultrasound scores were also observed in SjD. In non-SjD *sicca*, age was associated with unspecific histological changes, including acinar atrophy, ductal dilation, fibrosis, and adipose tissue infiltration.

Conclusion: SjD and non-SjD *sicca* differ mainly in inflammatory severity and ultrasound findings. Age-related glandular degeneration was more pronounced in non-SjD *sicca*, indicating potentially distinct clinicopathological profiles.

Keywords: Sjogren's Syndrome; Sicca Syndrome; Ultrasonography; Salivary Glands.

1. Introduction

Sjögren disease (SjD) is a systemic autoimmune disorder that primarily targets the exocrine glands. Its hallmark feature is focal lymphocytic infiltration, which disrupts the architecture of the salivary and lacrimal glands, leading to progressive glandular dysfunction and the cardinal symptoms of xerostomia and xerophthalmia.¹⁻³ Although the global prevalence of SjD is estimated to range between 0.01% and 0.05%,⁴ the disease disproportionately affects middle-aged and older women.⁵ Extraglandular involvement is reported in up to 40% of cases, and approximately 5–10% of patients develop B-cell lymphoma.^{1,6,7}

Diagnosis, based on classification criteria, such as those proposed in 2016 by the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR), relies on a combination of clinical features, autoantibody profiles, reduced salivary and tear flow, and histopathological evidence of focal lymphocytic sialadenitis in minor salivary gland biopsy (MSGB).⁸⁻¹⁰ Recently, major salivary gland ultrasonography (SGUS), particularly when interpreted using the OMERACT scoring system,^{11,12} has been suggested to improve the diagnostic performance of these SjD classification criteria. Additionally, the clinical utility of this diagnostic tool in SjD has been proposed for modalities other than B-mode ultrasonography, such as the Doppler ultrasonography.

Non-Sjögren *sicca* (non-SjD *sicca*) refers to a subgroup of individuals who experience xerostomia and/or xerophthalmia, but do not meet the immunological or histopathological criteria for SjD.^{13,14} Once regarded as a benign or idiopathic condition, non-SjD *sicca* is now recognized as a distinct and underexplored clinical entity associated with a high symptomatic burden.¹⁵ Its pathophysiology has been proposed to involve alternative inflammatory and neuroimmune pathways, including obesity-

related metabolic signatures and differential expression of salivary proteins.¹⁴ Individuals with non-SjD *sicca* frequently report oral health-related quality of life impairments that are comparable to, or even worse than those experienced by individuals with SjD, despite exhibiting less severe objective inflammatory findings.¹⁶ These observations challenge the traditional binary classification of *sicca* disorders, underscoring the need for a broader diagnostic framework that reflects their underlying biological heterogeneity.¹⁷

Previous studies on non-SjD *sicca* have seldom integrated clinical, histopathological, and salivary gland imaging data.^{18,19} This methodological limitation has been highlighted by recent cluster analyses that identified distinct *sicca* phenotypes through the combined use of SGUS and MSGB.²⁰ Additionally, Latin America remains notably underrepresented,¹⁸ with only a few investigations available in the literature. A previous Brazilian retrospective study that finally evaluated 510 patients with *sicca* complaints classified 198 patients as SjD according to the 2002 American-European Consensus Group(AECG) criteria for Sjögren's Syndrome (SS),²¹ 149 as SjD overlapping with other rheumatic diseases, and 163 as non-SjD *sicca*.¹³

A substantial number of individuals with non-SjD *sicca*, however, remain undiagnosed and/or suboptimally managed, with affected individuals often excluded from evidence-based interventions and clinical follow-up. The objectives of the present study were i) to characterize the clinical, histopathological, and ultrasonographic features of individuals with non-SjD *sicca*; and ii) to compare them with SjD patients followed-up in two Brazilian referral centers.

2. Materials and Methods

2.1 Study design, period of recruitment, setting, and ethical issues

This cross-sectional study with a comparison group was conducted between August 2022 and December 2024 in two referral dental services affiliated with the Universidade Federal de Minas Gerais: the Faculty of Dentistry and the Borges da Costa outpatient Dentistry clinic related to Hospital das Clínicas from UFMG (HC/UFMG). Diagnostic classifications were made with the assistance of the Rheumatology service at HC/UFMG. The study adhered to the STROBE guidelines²² and was approved by the Institutional Ethics Committee (No. 60804622.9.000.5149). All participants provided written informed consent, and patient anonymity was preserved in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2 Patients and eligibility criteria

A consecutive convenience sample of individuals of both sexes with *sicca* symptoms, that had undergone MSGB was included. Patients were evaluated according to the 2016 ACR/EULAR criteria, based on clinical, histopathological, and serological parameters,⁸ for the classification of SjD. Those presenting with xerostomia and/or hyposalivation but not fulfilling the classification criteria were assigned to the non-SjD *sicca* group. Exclusion criteria were pregnancy, prior use of anticholinergic drugs, active infections, history of head and neck radiotherapy, and diagnoses of AIDS, hepatitis C, amyloidosis, neoplasm, sarcoidosis, graft-versus-host disease, or IgG4-related disease.

2.3 Data collection

Data on sociodemographic characteristics, medical history, medication use, smoking and alcohol habits, complaints of xerophthalmia and xerostomia, histopathological findings of MSGB, and serological parameters (e.g., anti-SSA/Ro,

anti-SSB/La, rheumatoid factor, and antinuclear antibody) were collected through clinical interviews or retrieved from medical records. Results from the Ocular Staining Score (OSS) and Schirmer I tests were also recorded. Oral cavity assessments, salivary flow measurements, and SGUS were performed.

2.4 Instruments

2.4.1 Unstimulated whole salivary flow rate (USFR)

Saliva samples were collected in the early morning using the unstimulated technique, as previously described.²³ Participants were instructed to expectorate all accumulated saliva into a sterile, graduated plastic tube continuously over a 10-minute period. Hyposalivation was defined as a USFR of ≤ 0.10 mL/min.

2.4.2 Clinical Oral Dryness Score (CODS)

Intraoral examinations were performed using a standard dental mirror. The objective assessment of xerostomia was conducted using the CODS.²⁴ CODS is a 10-point scale, with each point corresponding to a specific clinical sign of oral dryness, as follows: mirror sticking to the buccal mucosa; mirror sticking to the tongue; depapillated tongue; fissured tongue; glassy appearance of the oral mucosa; absence of saliva on the floor of the mouth; foamy saliva; altered gingival architecture; non-carious cervical lesions; and presence of debris on the palate. Each positive finding received a score of 1, resulting in a total score ranging from 0 to 10. Higher scores indicate greater severity of oral dryness.

2.4.3 MSGB

Biopsies of the lower labial mucosa were assessed according to the parameters for microscopic analysis described by Fisher et al. (2017)²⁵. Tissue specimens were fixed in 10% formalin, embedded in paraffin, sectioned into two serial slices 50 μm apart, and stained with hematoxylin and eosin (H&E). Each sample was first assessed for glandular sufficiency and tissue preservation. The total glandular surface area was digitally measured on H&E-stained slides using Opticam OPTHD software at 2 \times magnification. A lymphocytic focus was defined as a dense aggregate of ≥ 50 mononuclear cells (predominantly lymphocytes) located in periductal/perivascular areas with preserved glandular architecture. The number of lymphocytic foci per 4 mm^2 of glandular tissue was recorded to calculate the focus score (FS), expressed as foci per 4 mm^2 , with a maximum value of 12. The degree of inflammation, acinar atrophy, acinar dilation, ductal dilation, fibrosis, and adipose infiltration were assessed. Each feature was graded as absent, mild, moderate, or severe, and subsequently dichotomized into absent–mild *versus* moderate–severe categories. The presence of germinal centers and lymphoepithelial lesions was also evaluated. Biopsies with FS ≥ 1 were classified as positive for focal lymphocytic sialadenitis, while those with FS < 1 were categorized as chronic nonspecific sialadenitis.²⁵ All histopathological evaluations were performed by two experienced oral pathologists (T.A.S. and S.F.S.) blinded of patient's clinical status.

2.4.4 Ultrasonographic evaluations

SGUS examinations were performed using a LOGIQ™ P8 ultrasound system (GE Healthcare, NY, USA), equipped with a high-frequency linear array transducer (8–13 MHz) and Doppler analysis capabilities. All procedures were conducted by a dentist (B.L.S.F.) who had been previously trained and calibrated in ultrasonographic

techniques. The resulting images and measurements were subsequently reviewed by a senior oral and maxillofacial radiologist (M.A.A.C.), who was blinded to the patients' clinical status.

B-mode and color Doppler ultrasound examinations were conducted in both longitudinal and transverse planes of the bilateral submandibular and parotid glands, with patients positioned in the supine position. Interpretation of the B-mode and Doppler images followed the OMERACT semiquantitative scoring system for SjD.^{26,27} The OMERACT gray-scale score (0–3) was defined as: 0, normal parenchyma; 1, mild inhomogeneity without anechoic/hypoechoic areas or hyperechogenic bands; 2, moderate inhomogeneity with focal anechoic/hypoechoic areas; 3, severe inhomogeneity with diffuse anechoic/hypoechoic areas throughout the gland or suggestive of fibrous replacement.^{11,26} Vascularization was graded on a four-point color Doppler scale: 0, no vascular signals; 1, focal and dispersed signals; 2, diffuse signals in <50% of the gland; and 3, diffuse signals in >50% of the gland.²⁶

2.5 Statistical analyses

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; version 25.0, Armonk, NY, USA) was used. Descriptive and bivariate analyses were performed. The Kolmogorov–Smirnov test demonstrated that quantitative variables exhibited non-normal distribution. Bivariate comparisons were conducted using the Mann–Whitney *U* test, chi-square test, or Spearman's rank correlation coefficient, as appropriate. A *p*-value <0.05 denoted statistical significance.

3 Results

3.1 Participant characteristics

A total of 176 patients were included in this study; among them, 122 were diagnosed with SjD and 54 with non-SjD *sicca*. Both groups were predominantly composed of women: 117 (95.9%) in the SjD group and 47 (87%) in the non-SjD *sicca* group ($p=0.048$). The median age was 58.0 years for patients with SjD and 57.5 years for those with non-SjD *sicca*. Most individuals in both groups were non-smokers, accounting for 63.1% in the SjD group and 64.8% in the non-SjD *sicca* group. Alcohol consumption was absent in 69.7% of SjD patients and 79.7% of those with non-SjD *sicca*. Xerostomia was reported by 82% of individuals with SjD and 87% of those with non-SjD *sicca*. However, objective assessment of oral dryness revealed a significantly higher proportion of hyposalivation in the SjD group ($n=93$; 76.2%) compared to the non-SjD *sicca* group ($n=29$; 53.7%) ($p=0.002$). Subjective ocular dryness was also more frequent among SjD patients, with 87 (71.3%) reporting xerophthalmia *versus* 29 (53.7%) in the non-SjD *sicca* group ($p=0.004$) (**Table 1**).

3.2 Clinical findings and diagnostic rendering

The median disease/symptoms duration was five years in non-SjD *sicca* and seven years in SjD. Both groups had similar CODS (median: 5.0); however, within the SjD group, individuals with hyposalivation had significantly higher CODS than those without ($p=0.006$) (**Table 2**). Gastrointestinal diseases were more frequent in non-SjD *sicca* (35.2%) than in SjD (20.5%) ($p=0.034$) (**Supplementary Table 1**). SjD patients showed a significantly higher use of thyroxine, vitamin D, and eye drops compared to non-SjD *sicca* ($p<0.05$) (**Supplementary Table 2**).

All ACR-EULAR classification items differed significantly between groups ($p<0.05$). FS ≥ 1 was present in 88.5% of SjD and 13% of non-SjD *sicca* biopsies. Anti-SSa/Ro positivity was observed in 59.9% of SjD and 11.1% of non-SjD *sicca*

individuals. Positive OSS and Schirmer's tests were more frequent in SjD (26.2% and 20.5%, respectively) than in non-SjD *sicca* (7.4% and 3.7%, respectively). Hyposalivation (USFR \leq 0.1 mL/min) was found in 76.6% of SjD (median: 0.08 mL/min) and 53.7% of non-SjD *sicca* patients (median: 0.19 mL/min) (**Table 2**).

3.3 Histopathological findings

SjD patients had significantly higher median FS (2.00) and number of foci (8.00) compared to non-SjD *sicca* (FS: 0.34; foci: 1.00) ($p < 0.05$) (**Table 3**). Germinal centers were more frequent in SjD (12.3%) than in non-SjD *sicca* (1.8%) ($p < 0.05$); lymphoepithelial lesions were also more common in SjD, although not statistically significant ($p = 0.064$). From 15 patients with germinal centers, all exhibited hyposalivation, while among those without, 71.3% had this dysfunction ($p = 0.020$). Moderate–severe inflammation was significantly more frequent in SjD biopsies (71.3%) than in non-SjD *sicca* (13%) ($p < 0.05$). Among all biopsy parameters, this was the main histological difference between groups.

MSGB showed 85.8% specificity and 77.0% sensitivity for SjD diagnosis (data not shown). In the SjD group, positive biopsies were significantly associated with anti-SSa/Ro positivity ($p = 0.004$). In both groups, moderate–severe inflammation was the main histological parameter distinguishing positive from negative biopsies ($p < 0.001$). Ultrasonographic parameters did not differ when comparing individuals with positive and negative MSG biopsy for both groups (**Table 4**).

Age influenced histological alterations more clearly in non-SjD *sicca* (**Table 5**), in which older age was associated with acinar atrophy, ductal dilatation, fibrosis, and adipose infiltration ($p < 0.05$). In SjD, older age only correlated with ductal dilatation and

adipose tissue replacement ($p < 0.05$). These findings were consistent regardless of the presence of rheumatologic comorbidities (**Supplementary Table 3**).

3.4 Ultrasound findings

SGUS using the OMERACT gray-scale score showed a significant difference between groups ($p = 0.029$). Although score 2 predominated in both, score 3 was more frequent in SjD (12.3%) than in non-SjD *sicca* (3.7%). No significant differences were found in Doppler scores between groups, with most participants showing scores 2 and 3 ($p > 0.05$) (**Table 2**).

A moderate positive correlation between the SGUS OMERACT score and the FS was observed only in the SjD group ($r = 0.332$; $p = 0.022$). No significant correlations were found among the analyzed parameters in the non-SjD *sicca* group.

4. Discussion

The present study investigated clinical, histopathological, and imaging features that differentiate non-SjD *sicca* from SjD. The main findings were as follows: (i) individuals with SjD exhibited more pronounced objective glandular dysfunction, as evidenced by reduced salivary flow and abnormal ocular test results; (ii) histopathological analysis revealed a higher prevalence and severity of inflammatory infiltrates in SjD, including a greater frequency of germinal centers; (iii) ultrasound assessment based on OMERACT criteria effectively distinguished between the groups, whereas color Doppler demonstrated limited discriminatory value; and (iv) Age was associated with deteriorating histological changes in MSGB suggesting a potential age-dependent mechanism for oral dryness, particularly in non-SjD *sicca*.

Clinically, individuals with SjD demonstrated a higher prevalence of objective glandular dysfunction, as evidenced by reduced USFR and abnormal ocular test results (i.e., Schirmer I and OSS), despite comparable levels of self-reported oral dryness in both groups. These findings are consistent with previous reports indicating that, although dryness is a common symptom, its biological underpinnings may differ across patient subgroups.¹⁶ It also underscores the differences in pathophysiology previously proposed for non-SjD *sicca*, in which dryness seems to involve alternative inflammatory and neuroimmune pathways, including obesity-related metabolic signatures and differential expression of salivary proteins, not inflammatory glandular impairment.¹⁴

While no significant difference in overall CODS values was observed between groups, higher scores were noted among SjD patients with hyposalivation, suggesting greater mucosal compromise. This supports the view that symptom-based assessments alone are insufficient and must be complemented by objective clinical measures. It has been documented that SjD individuals exhibit higher mean CODS values compared to those with non-SjD *sicca*;¹⁶ however, our findings suggest that mucosal alterations are more closely associated with salivary dysfunction than with disease classification *per se*. Thus, despite overlapping clinical symptoms, the underlying mechanisms and their consequences appear to diverge between groups.²⁸ An alternative explanation, particularly relevant to non-SjD cases, involves age- and hormone-related degenerative changes in the salivary glands.²⁹

MSGB remains a cornerstone in the diagnostic work-up of SjD, particularly in seronegative individuals, due to its high specificity and acceptable sensitivity.^{25,30} Herein, MSGB revealed positive findings in 88.5% of SjD patients and in 13.0% of those with non-SjD *sicca*, aligning with previous literature.⁹ Nonetheless, our findings

highlight the potential risk of overinterpreting focal lymphocytic sialadenitis in isolation, since this finding has been identified in up to 15% of healthy individuals,³¹ underscoring that its presence is not pathognomonic of SjD. In line with this, Liu et al. (2024)³² reported a 13.1% prevalence of focal lymphocytic sialadenitis in MSGB of non-SjD individuals, while van Ginkel et al. (2024)³³ found that 12% of non-SjD *sicca* patients presented a focus score of ≥ 1 . The inclusion of additional histological features (e.g., germinal centers, intraepithelial B-cell clusters, and plasma cell shifts) has been shown to improve diagnostic accuracy.³³ In the current study, all patients with germinal centers belonged to the SjD group and exhibited hyposalivation, suggesting that these structures may serve as surrogate markers of disease severity or underlying immune activation.^{33,34}

The extent of inflammatory infiltrates emerged as the most discriminative histological feature, with moderate–severe infiltration observed in 71.3% of SjD biopsies, compared to only 13% in the non-SjD *sicca* group. This finding aligns with established diagnostic criteria, which identify a focus score ≥ 1 as a hallmark of SjD^{8,35} and is further supported by earlier studies linking focal lymphocytic sialadenitis to SjD-specific immune activation.³⁶ Conversely, structural alterations such as acinar atrophy, ductal dilatation, fibrosis, and adipose infiltration were similarly prevalent in both groups and did not reach statistical significance. These nonspecific changes likely reflect age-related or chronic degenerative processes rather than autoimmune-mediated injury.³⁷ This observation is corroborated by our age-stratified analysis, which showed that histological features in the non-SjD *sicca* group were significantly associated with increasing age, whereas in the SjD group, only ductal dilatation and adipose infiltration correlated with age. Collectively, these findings highlight the importance of age as a confounding variable in the histopathological assessment of

MSGB and underscore the need for caution when attributing degenerative changes to SjD in the absence of characteristic lymphocytic infiltration.³⁸

In the present study, SGUS assessment based on OMERACT criteria¹¹ distinguished SjD from non-SjD *sicca*, with significantly higher echostructural scores reflecting greater glandular disruption in the former. These findings reinforce the growing role of SGUS as a non-invasive, reproducible, and diagnostically meaningful tool in the evaluation of *sicca* disorders.^{11,26,27} Accordingly, a recent meta-analysis demonstrated the diagnostic reliability of SGUS for SjD, reporting pooled sensitivity and specificity of 0.86 and 0.87, respectively; albeit slightly lower than those observed for MSGB (0.80 and 0.94, respectively).³⁹ By contrast, color Doppler evaluation in the current study did not differentiate between groups. Although increased vascularity may reflect active inflammation, its diagnostic utility appears limited when interpreted in isolation. This observation is consistent with the literature highlighting the heterogeneity of findings and emphasizing the need for standardized Doppler protocols.⁴⁰ Further longitudinal studies using standardized acquisition and interpretation protocols are needed to determine the clinical applicability of Doppler across the spectrum of *sicca* disorders.

The limitations of the present study should be acknowledged. Due to its cross-sectional design, long-term follow-up data were not available, and not all participants underwent ultrasound evaluation, as this is not a mandatory diagnostic procedure. This drawback is understandable; for example, a recent Brazilian cohort study involving 1,010 patients with SjD also reported difficulties in performing certain tests, particularly related to access to ophthalmologic specialists.⁴¹ Conversely, the strengths of the present study include the use of a well-characterized cohort from two referral centers, the systematic application of MSGB and a rigorous assessment of histopathological

parameters. As far as we know, this is the first Brazilian study to comprehensively compare SjD and non-SjD *sicca* using an integrated diagnostic framework. Future prospective investigations should aim to validate these findings, incorporate immunophenotypic and molecular analyses, and contribute to the refinement of diagnostic criteria for seronegative *sicca* disorders. Taken together, our results support the growing recognition of non-SjD *sicca* as a potentially distinct clinical entity. We advocate for a multidimensional diagnostic strategy that integrates clinical, serological, histological, and imaging data, i.e., an approach essential to avoiding misclassification, minimizing unnecessary immunosuppression, and identifying individuals who may benefit from closer clinical surveillance.

5. Conclusion

In summary, the main differences between SjD and non-SjD *sicca* lie in the degree of inflammatory infiltrates and OMERACT-based ultrasound scores. In contrast, color Doppler ultrasound did not effectively discriminate between the two groups. Age-related histological changes were more pronounced in the minor salivary glands of non-SjD individuals, suggesting a potential role in the pathogenesis of the condition and the development of *sicca* symptoms.

ACKNOWLEDGEMENTS: The authors thank the support of Rotary International, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Fundação de apoio a Universidade Federal de Minas Gerais - Fundep, Pró-Reitorias de Pós-Graduação e de Extensão PRPG-PROEX da Universidade Federal de Minas Gerais.

References

1. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(10):931-939. doi: 10.1056/NEJMcp1702514.
2. Ramos-Casals M, Baer AN, Brito-Zerón MDP, Hammitt KM, Bouillot C, Retamozo S, et al. 2023 International Rome consensus for the nomenclature of Sjögren disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2025;21(7):426-437. doi: 10.1038/s41584-025-01268-z.
3. Price EJ, Benjamin S, Bombardieri M, Bowman S, Carty S, Ciurtin C, et al. British Society for Rheumatology guideline on management of adult and juvenile onset Sjögren disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(2):409-439. doi: 10.1093/rheumatology/keae152.
4. Beydon M, McCoy S, Nguyen Y, Sumida T, Mariette X, Seror R. Epidemiology of Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(3):158-169. doi: 10.1038/s41584-023-01057-6.
5. Thurtle E, Grosjean A, Steenackers M, Strege K, Barcelos G, Goswami P. Epidemiology of Sjögren's: a systematic literature review. *Rheumatol Ther*. 2024;11(1):1-17. doi: 10.1007/s40744-023-00611-8.
6. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.
7. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1151-1156. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203305.

8. 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. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859.
9. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2013;12(3):416-420. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.001.
10. Trevisani VFM, Pasoto SG, Fernandes MLMS, Lopes MLL, de Magalhães Souza Fialho SC, Pinheiro AC, et al. Recommendations from the Brazilian society of rheumatology for the diagnosis of Sjögren's syndrome (Part I): glandular manifestations (systematic review). *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):58. doi: 10.1186/s42358-019-0102-8.
11. Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Nicolas C, Naredo E, Ohrndorf S, Backhaus M, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: an OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):967-973. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215024.
12. Robin F, Albert JD, Lescoat A, Martel A, Perdriger A, DeBandt M, et al. Diagnostic performances of ultrasound evaluation of major salivary glands according to the 2019 outcome measures in rheumatology ultrasound scoring system. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(11):1924-1932. doi: 10.1002/acr.24631.

13. de Oliveira FR, Motta ACF, Módulo CM, Garcia DM, Chiorini JA, Louzada-Junior P, Rocha EM. Clinical and laboratory evaluation of sicca complaints: distinctive aspects of primary, secondary and non-Sjogren syndrome. *Adv Rheumatol.* 2022;62(1):23. doi: 10.1186/s42358-022-00255-2.
14. Pucino V, Turner JD, Nayar S, Kollert F, Rauz S, Richards A, et al. Sjögren's and non-Sjögren's sicca share a similar symptom burden but with a distinct symptom-associated proteomic signature. *RMD Open.* 2022;8(1):e002119. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002119.
15. Aqrabi LA, Galtung HK, Guerreiro EM, Øvstebø R, Thiede B, Utheim TP, et al. Proteomic and histopathological characterisation of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):181. doi: 10.1186/s13075-019-1961-4.
16. Tashbayev B, Garen T, Palm Ø, Chen X, Herlofson BB, Young A, et al. Patients with non-Sjögren's sicca report poorer general and oral health-related quality of life than patients with Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020;10(1):2063. doi: 10.1038/s41598-020-59078-0.
17. Parker M, Zheng Z, Lasarev MR, Larsen MC, Vande Loo A, Alexandridis RA, et al. Novel autoantibodies help diagnose anti-SSA antibody negative Sjögren disease and predict abnormal labial salivary gland pathology. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(9):1169-1180. doi: 10.1136/ard-2023-224936.

18. Restrepo-Jiménez P, Molano-González N, Anaya JM. Geoepidemiology of Sjögren's syndrome in Latin America. *Joint Bone Spine*. 2019;86(5):620-626. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.02.004.
19. Nakshbandi U, van Ginkel MS, Verstappen GMPJ, Spijkervet FKL, Arends S, Haacke EA, et al. Histopathological comparison of Sjögren-related features between paired labial and parotid salivary gland biopsies of sicca patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(10):2670-2677. doi: 10.1093/rheumatology/keae154.
20. Kramer E, Seeliger T, Skripuletz T, Gödecke V, Beider S, Jablonka A, et al. Multimodal assessment and characterization of sicca syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:777599. doi: 10.3389/fmed.2021.777599.
21. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, 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;61:554–8. doi: 10.1136/ard.61.6.554
22. Knottnerus A, Tugwell P. STROBE--a checklist to Strengthen the Reporting of Observational Studies in Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):323. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.006.
23. Santana NCM, Rocha PADS, de Arruda JAA, Pascoal TP, Prado HV, Costa ACM, et al. Oral health-related quality of life in Fanconi anemia: a cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2024;32(9):571. doi: 10.1007/s00520-024-08777-9.
24. Osailan SM, Pramanik R, Shirlaw P, Proctor GB, Challacombe SJ. Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow

and mucosal wetness. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(5):597-603. doi: 10.1016/j.oooo.2012.05.009.

25. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1161-1168. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210448.

26. 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. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001516.

27. Hočevár A, Bruyn GA, Terslev L, De Agustin JJ, MacCarter D, Chrysidis S, et al. Development of a new ultrasound scoring system to evaluate glandular inflammation in Sjögren's syndrome: an OMERACT reliability exercise. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(8):3341-3350. doi: 10.1093/rheumatology/keab876.

28. Basheva-Kraeva YM, Kraev KI, Uchikov PA, Kraeva MI, Hristov BK, Stoyanova NS, et al. Seronegative sicca syndrome: diagnostic considerations and management strategies. *Life.* 2025;15(6):966. doi:10.3390/life15060966

29. de Moraes FP, Florezi GP, Hsieh R, Dos Santos CP, Andriolo F, Lourenço SV. A morphological post mortem profile in minor salivary glands changes in females. *J Mol Histol.* 2024;56(1):32. doi: 10.1007/s10735-024-10306-1.

30. Baldini C, Berardicurti O, Giacomelli R, Bombardieri M. Is minor salivary gland biopsy still mandatory in Sjogren's syndrome? Does seronegative Sjogren's syndrome exist? *Autoimmun Rev.* 2024;23(1):103425. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103425.

31. Radfar L, Kleiner DE, Fox PC, Pillemer SR. Prevalence and clinical significance of lymphocytic foci in minor salivary glands of healthy volunteers. *Arthritis Rheum.* 2002;47(5):520-524. doi: 10.1002/art.10668.
32. Liu S, Chen C, Zheng Q, Sun H, Yang C, Wang B, Shi G, Xu D, Shen M. Non-negligible prevalence of focal lymphocytic sialadenitis in minor salivary glands of non-Sjögren's disease individuals. *Clin Exp Rheumatol.* 2024;42(12):2499-2506. doi: 10.55563/clinexprheumatol/ou4fx6.
33. van Ginkel MS, Nakshbandi U, Arends S, Haacke EA, Liefers SC, Verstappen GM, et al. Increased diagnostic accuracy of the labial gland biopsy in primary Sjögren syndrome when multiple histopathological features are included. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(3):421-428. doi: 10.1002/art.42723.
34. Risselada AP, Looije MF, Kruize AA, Bijlsma JW, van Roon JA. The role of ectopic germinal centers in the immunopathology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(4):368-76. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.07.003.
35. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol.* 2019;203:81-121. doi: 10.1016/j.clim.2019.04.009.
36. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):2021-2030. doi: 10.1002/art.30381.

37. Goules AV, Argyropoulou OD, Pezoulas VC, Chatzis L, Critselis E, Gandolfo S, et al. Primary Sjögren's syndrome of early and late onset: distinct clinical phenotypes and lymphoma development. *Front Immunol.* 2020;11:594096. doi: 10.3389/fimmu.2020.594096.
38. Leehan KM, Pezant NP, Rasmussen A, Grundahl K, Moore JS, Radfar L, et al. Fatty infiltration of the minor salivary glands is a selective feature of aging but not Sjögren's syndrome. *Autoimmunity.* 2017 ;50(8):451-457. doi: 10.1080/08916934.2017.1385776.
39. Martins FB, Oliveira MB, Oliveira LM, Lourenço AG, Paranhos LR, Motta ACF. Diagnostic accuracy of ultrasonography in relation to salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2024;53(2):91-102. doi: 10.1093/dmfr/twad007.
40. Sluijpers NRF, Fadhil M, Stel AJ, Dijkstra PU, Spijkervet FKL, Arends S, et al. Reliability of colour Doppler ultrasonography of the major salivary glands in Sjögren's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2024;42(12):2476-2482. doi: 10.55563/clinexprheumatol/ku5evp.
41. Valim V, Miyamoto ST, Oliveira FR, Serrano E, Santos LC, Pernambuco RA, et al. Brazilian Registry of Sjögren's Disease (BRAS): a full picture of Sjögren's disease. *Research Square.* 2024;(1):1-17. doi:10.21203/rs.3.rs-4960285/v1.

Table 1. Comparison of sociodemographic and clinical characteristics between individuals with non-Sjögren *sicca* disease (SjD) ($n=54$) and those with Sjögren disease (SjD) ($n=122$).

Variables	Non-SjD <i>sicca</i> , n (%)	SjD, n (%)	p value
Sex			
Male	7 (13)	5 (4.1)	0.048**
Female	47 (87)	117 (95.9)	
Age (median; range; years)	57.5 (14–79)	58.0 (10–78)	0.909*
Smoking			
Yes	3 (5.5)	6 (4.9)	0.686**
No	35 (64.8)	77 (63.1)	
Ex-smoker	4 (7.4)	15 (12.3)	
NI	12 (22.3)	24 (19.7)	
Alcohol consumption			
Yes	2 (3.7)	11 (9.0)	0.430**
No	43 (79.7)	85 (69.7)	
Ex-drinker	3 (5.5)	8 (6.5)	
NI	6 (11.1)	18 (14.8)	
Xerostomia			
Yes	47 (87)	100 (82)	0.754***
No	6 (11.1)	15 (12.3)	
NI	1 (1.9)	7 (5.7)	
Hyposalivation[‡]			
Yes	29 (53.7)	93 (76.2)	0.002***
No	25 (46.3)	27 (22.1)	
NI	–	2 (1.7)	
Xerophthalmia			
Yes	29 (53.7)	87 (71.3)	0.004***
No	17 (31.5)	16 (13.1)	

NI	8 (14.8)	19 (15.6)
-----------	----------	-----------

Note: NI, not informed.

‡Hyposalivation was defined as an unstimulated salivary flow rate (USFR) of ≤ 0.10 mL/min.

*Mann-Whitney *U* test.

**Fisher's exact test.

***Pearson's chi-square test.

Bold means statistically significant at $p < 0.05$.

Table 2. Comparison of diagnostic criteria and ultrasonographic features between individuals with non-Sjögren *sicca* disease ($n=54$) and those with Sjögren disease (SjD) ($n=122$).

Variables	Non-SjD <i>sicca</i> , n (%)	SjD, n (%)	p value
Time of disease (median; range; years)	5.00 (2–15)	7.00 (1–29)	0.260*
CODS	5.00 (0–8)	5.00 (0–9)	0.589*
USFR (median; range)	0.19 (0.00–0.80)	0.08 (0.00–0.91)	<0.001*
Focal lymphocytic sialadenitis and focus score ≥ 1	7 (13.0)	108 (88.5)	<0.001***
ANA			
Yes	19 (35.2)	84 (68.8)	
No	28 (51.8)	22 (18.1)	<0.001***
NI	7 (13)	16 (13.1)	
Rheumatoid factor			
Yes	8 (14.8)	50 (41)	
No	37 (68.5)	49 (40.2)	<0.001***
NI	9 (16.7)	23 (18.8)	
Anti-SSA/Ro			
Yes	6 (11.1)	73 (59.9)	
No	48 (88.9)	36 (29.5)	<0.001***
NI	–	13 (10.6)	
Anti-SSB/La			
Yes	4 (7.4)	36 (29.5)	
No	47 (87.1)	63 (51.6)	<0.001***
NI	3 (5.5)	23 (18.9)	
OSS ≥ 5			
Yes	4 (7.4)	32 (26.2)	
No	16 (29.6)	27 (22.2)	0.008***

NI	34 (63)	63 (51.6)	
Schirmer test ≤ 5 mm/5 min			
Yes	2 (3.7)	25 (20.5)	
No	16 (29.6)	34 (27.9)	0.015^{***}
NI	36 (66.7)	63 (51.6)	
US OMERACT			
0	–	–	
1	3 (5.6)	2 (1.6)	
2	22 (40.7)	30 (24.6)	0.029^{**}
3	2 (3.7)	15 (12.3)	
NI	27 (50)	75 (61.5)	
US Doppler OMERACT			
0	–	–	
1	–	2 (1.7)	
2	15 (27.8)	27 (22.1)	0.668 ^{**}
3	12 (22.2)	17 (13.9)	
NI	27 (50)	76 (62.3)	

Note: ANA, antinuclear antibody; CODS, Clinical Oral Dryness Score; kPa, kilopascals; NI, not informed; OSS, Ocular Staining Score; PG, parotid gland; SG, submandibular gland; US, ultrasonography; USFR, unstimulated saliva flow rate.

*Mann-Whitney *U* test.

**Fisher's exact test.

***Pearson's chi-square test.

Bold means statistically significant at $p < 0.05$.

Table 3. Comparison of histopathological findings between individuals with non-Sjögren *sicca* disease ($n=54$) and Sjögren disease (SjD) ($n=122$).

Variables	Non-SjD <i>sicca</i>	SjD	<i>p</i> value
Focus score (median; range)	0.34 (0.00–6.38)	2.00 (0.00–7.73)	<0.001*
Number of foci per biopsy (median; range)	1.00 (0–10)	8.00 (0–29)	<0.001*
Biopsy result			
Positive	7 (13)	108 (88.5)	<0.001***
Negative	47 (87)	14 (11.5)	
Germinal center			
Yes	1 (1.8)	15 (12.3)	0.017***
No	52 (96.3)	94 (77.1)	
NI	1 (1.8)	13 (10.6)	
Lymphoepithelial lesion			
Yes	1 (1.8)	12 (9.8)	0.064**
No	48 (88.9)	94 (77.1)	
NI	5 (9.3)	16 (13.1)	
Degree of inflammation			
Absent–mild	45 (83.3)	17 (13.9)	<0.001***
Moderate–severe	7 (13)	87 (71.3)	
NI	2 (3.7)	18 (14.8)	
Acinar atrophy			
Absent–mild	39 (72.2)	73 (59.8)	0.529***

Moderate–severe	13 (24.1)	31 (25.4)	
NI	2 (3.7)	18 (14.8)	
Acinar dilatation			
Absent–mild	49 (90.7)	93 (76.3)	
Moderate–severe	3 (5.6)	8 (6.5)	0.750**
NI	2 (3.7)	21 (17.2)	
Ductal dilation			
Absent–mild	41 (75.9)	82 (67.2)	
Moderate–severe	11 (20.4)	23 (18.9)	0.914***
NI	2 (3.7)	17 (13.9)	
Fibrosis			
Absent–mild	42 (77.8)	90 (73.8)	
Moderate–severe	10 (18.5)	14 (11.5)	0.346***
NI	2 (3.7)	18 (14.7)	
Adipose replacement			
Absent–mild	36 (66.7)	79 (64.7)	
Moderate–severe	16 (29.6)	24 (19.7)	0.316***
NI	2 (3.7)	19 (15.6)	

Note: NI, not informed.

*Mann-Whitney *U* test.

**Fisher's exact test.

***Pearson's chi-square test.

Bold means statistically significant at $p < 0.05$.

Table 4. Ultrasound, laboratory, and histological characteristics according to biopsy result in individuals with non-Sjögren *sicca* disease ($n=54$) and Sjögren disease (SjD) ($n=122$).

Variables	Non-SjD <i>sicca</i>			SjD		
	Negative biopsy, n (%)	Positive biopsy, n (%)	p value	Negative biopsy, n (%)	Positive biopsy, n (%)	p value
US OMERACT						
0	–	–		–	–	
1	3 (6.4)	–		–	2 (1.8)	
2	20 (42.5)	2 (28.6)	1.000**	8 (57.1)	22 (20.4)	0.074**
3	2 (4.3)	–		–	15 (13.9)	
NI	22 (46.8)	5 (71.4)		6 (42.9)	69 (63.9)	
US Doppler OMERACT						
0	–	–		–	–	
1	–	–		–	2 (1.8)	
2	13 (27.6)	–	0.487**	6 (42.9)	21 (19.4)	0.630**
3	12 (25.6)	2 (28.6)		2 (14.2)	15 (13.9)	
NI	22 (46.8)	5 (71.4)		6 (42.9)	70 (64.8)	
Xerostomia						

Yes	41 (87.2)	6 (85.7)		9 (64.3)	91 (84.3)	
No	6 (12.8)	–	1.000**	3 (21.4)	12 (11.1)	0.190**
NI	–	1 (14.3)		2 (14.3)	5 (4.6)	
Hyposalivation						
Yes	28 (59.6)	1 (14.3)		10 (71.4)	83 (76.9)	
No	19 (40.4)	6 (85.7)	0.041*	4 (28.6)	23 (21.3)	0.515**
NI	–	–		–	2 (1.8)	
ANA						
Yes	16 (34)	3 (42.8)		12 (85.7)	72 (66.7)	
No	26 (55.3)	2 (28.6)	0.381**	2 (14.3)	20 (18.5)	0.729**
NI	5 (10.6)	2 (28.6)		–	16 (14.8)	
Rheumatoid factor						
Yes	7 (14.9)	1 (14.3)		4 (28.6)	46 (42.6)	
No	32 (68.1)	5 (71.4)	1.000*	8 (57.1)	41 (38)	0.234**
NI	8 (17)	1 (14.3)		2 (14.3)	21 (19.4)	
Anti-SSA/Ro						
Yes	6 (12.8)	–	1.000**	14 (100)	59 (54.7)	0.004**

No	41 (87.2)	7 (100)		–	36 (33.3)	
NI	–	–		–	13 (12)	
Anti-SSB/La						
Yes	4 (8.5)	–		5 (35.7)	31 (28.7)	
No	40 (85.1)	7 (100)	1.000**	6 (42.9)	57 (52.8)	0.522**
NI	3 (6.4)	–		3 (21.4)	20 (18.5)	
Germinal center						
Yes	–	1 (14.3)		–	15 (13.9)	
No	46 (97.9)	6 (85.7)	0.132**	11 (78.6)	83 (76.8)	0.355**
NI	1 (2.1)	–		3 (21.4)	10 (9.3)	
Lymphoepithelial lesion						
Yes	–	1 (14.3)		–	12 (11.1)	
No	42 (89.4)	6 (85.7)	0.143**	11 (78.6)	83 (76.9)	0.357**
NI	5 (10.6)	–		3 (21.4)	13 (12)	
Degree of inflammation						
Absent–mild	43 (91.4)	2 (28.6%)		10 (71.4)	7 (6.5)	
Moderate–severe	2 (4.3)	5 (71.4%)	<0.001**	1 (7.1)	86 (79.6)	<0.001**
NI	2 (4.3)	–		3 (21.4)	15 (13.9)	

Acinar atrophy

Absent–mild	33 (70.2)	6 (85.7)		10 (71.4)	63 (58.3)	
Moderate–severe	12 (25.5)	1 (14.3)	0.664**	1 (7.1)	30 (27.8)	0.167**
NI	2 (4.3)	–		3 (21.4)	15 (13.9)	

Acinar dilatation

Absent–mild	42 (89.4)	7 (100)		11 (78.6)	82 (75.9)	
Moderate–severe	3 (6.3)	–	1.000**	–	8 (7.4)	0.593**
NI	2 (4.3)	–		3 (21.4)	18 (16.7)	

Ductal dilation

Absent–mild	34 (72.3)	7 (100.0)		10 (71.4)	72 (66.7)	
Moderate–severe	11 (23.4)	–	0.322**	1 (7.1)	22 (20.4)	0.449**
NI	2 (4.3)	–		3 (21.4)	14 (12.9)	

Fibrosis

Absent–mild	35 (74.4)	7 (100)		10 (71.4)	80 (74.1)	
Moderate–severe	10 (21.3)	–	0.322**	1 (7.1)	13 (12)	1.000**
NI	2 (4.3)	–		3 (21.4)	15 (13.9)	

Adipose replacement

Absent–mild	30 (63.8)	6 (85.7)	0.415**	9 (64.3)	70 (64.8)	1.000**
--------------------	-----------	----------	---------	----------	-----------	---------

Moderate–severe	15 (31.9)	1 (14.3)	2 (14.3)	22 (20.4)
NI	2 (4.3)	–	3 (21.4)	16 (14.8)

Note: ANA, antinuclear antibody; NI, not informed; US, ultrasonography.

*Fisher's exact test.

**Pearson's chi-square test.

Bold means statistically significant at $p < 0.05$.

Table 5. Influence of age on histological parameters of minor salivary gland biopsies in individuals with non-Sjögren *sicca* disease and Sjögren disease (SjD).

Variables	Age (years) [‡] of non-SjD <i>sicca</i>	<i>p</i> value	Age (years) [‡] of SjD	<i>p</i> value
Biopsy result				
Positive	55.00 (15–68)	0.532*	58.50 (10–78)	0.568*
Negative	58.00 (14–79)		54.00 (39–74)	
Degree of inflammation				
Absent–mild	56.00 (14–79)	0.679*	55.00 (10–78)	0.812*
Moderate–severe	62.00 (15–71)		62.00 (37–76)	
Acinar atrophy				
Absent–mild	55.00 (14–74)	<0.001*	57.00 (17–78)	0.171*
Moderate–severe	68.00 (54–79)		59.00 (10–75)	
Acinar dilatation				
Absent–mild	57.00 (14–79)	0.788*	58.00 (10–78)	0.807*
Moderate–severe	61.00 (29–67)		56.50 (19–75)	
Ductal dilation				
Absent–mild	55.00 (14–78)	0.002*	54.00 (10–78)	0.002*
Moderate–severe	67.00 (54–79)		63.00 (19–76)	
Fibrosis				
Absent–mild	55.50 (14–79)	0.017*	57.00 (10–78)	0.170*
Moderate–severe	66.00 (53–72)		61.5 (40–68)	
Adipose replacement				
Absent–mild	54.50 (14–79)	0.043*	55.00 (10–78)	0.010*
Moderate–severe	64.00 (31–78)		62.00 (37–76)	

Note: ‡Age is expressed as median and range.

*Mann-Whitney *U* test.

Bold means statistically significant at $p < 0.05$.

Supplementary Table 1. Comparison of comorbidity occurrence between individuals with non-Sjögren *sicca* disease (SjD) ($n=54$) and those with SjD ($n=122$).

Variables	Non-SjD <i>sicca</i> , n (%)	SjD, n (%)	p value
Rheumatoid arthritis			
Yes	10 (18.5)	17 (13.9)	0.437**
No	41 (75.9)	98 (80.3)	
NI	3 (5.6)	7 (5.8)	
Systemic lupus erythematosus			
Yes	3 (5.5)	17 (13.9)	0.108**
No	48 (88.9)	99 (81.2)	
NI	3 (5.6)	6 (4.9)	
Other rheumatological diseases			
Yes	14 (25.9)	46 (37.7)	0.130**
No	37 (68.6)	70 (57.4)	
NI	3 (5.5)	6 (4.9)	
Heart disease			
Yes	31 (57.4)	72 (59.0)	0.658**
No	22 (40.7)	44 (36.1)	
NI	1 (1.9)	6 (4.9)	
Metabolic diseases			
Yes	15 (27.8)	35 (28.7)	0.895**
No	36 (66.7)	80 (65.6)	
NI	3 (5.5)	7 (5.7)	
Respiratory diseases			
Yes	8 (14.8)	27 (22.2)	0.267**
No	43 (79.7)	89 (72.9)	
NI	3 (5.5)	6 (4.9)	

Diseases of the central nervous system

Yes	21 (38.9)	39 (32)	
No	30 (55.6)	77 (63.1)	0.349**
NI	3 (5.5)	6 (4.9)	

Kidney diseases

Yes	9 (16.7)	20 (16.4)	
No	42 (77.8)	96 (78.7)	0.949**
NI	3 (5.5)	6 (4.9)	

Diseases of the gastrointestinal tract

Yes	19 (35.2)	25 (20.5)	
No	32 (59.3)	91 (74.6)	0.034**
NI	3 (5.5)	6 (4.9)	

Thyroid diseases

Yes	6 (11.1)	28 (22.9)	
No	46 (85.2)	88 (72.2)	0.060**
NI	2 (3.7)	6 (4.9)	

Bone diseases

Yes	10 (18.5)	25 (20.5)	
No	40 (74.1)	91 (74.6)	0.822**
NI	4 (7.4)	6 (4.9)	

History of neoplasia

Yes	1 (1.9)	2 (1.6)	
No	50 (92.6)	114 (93.5)	1.000*
NI	3 (5.5)	6 (4.9)	

Lymphoma

Yes	–	–	N/A
No	51 (94.5)	116 (95.1)	

NI	3 (5.5)	6 (4.9)	
Monoclonal gammopathy			
Yes	1 (1.9)	1 (0.8)	
No	50 (92.6)	115 (94.3)	0.519*
NI	3 (5.5)	6 (4.9)	
Other diseases			
Yes	10 (18.6)	18 (14.8)	
No	41 (75.9)	97 (79.5)	0.530**
NI	3 (5.5)	7 (5.7)	

Note: N/A, not available; NI, not informed.

*Fisher's exact test.

**Pearson's chi-square test.

Bold means statistically significant at $p < 0.05$.

Supplementary Table 2. Comparison of medication use between individuals with non-Sjögren *sicca* disease ($n=54$) and Sjögren disease (SjD) ($n=122$).

Variables	Non-SjD <i>sicca</i>, n (%)	SjD, n (%)	p value
Use of medications			
Yes	50 (92.6)	112 (91.8)	
No	2 (3.7)	5 (4.1)	1.000*
NI	2 (3.7)	5 (4.1)	
Corticosteroid			
Yes	15 (27.8)	35 (28.7)	
No	36 (66.7)	82 (67.2)	0.948**
NI	3 (5.5)	5 (4.1)	
Hydroxychloroquine			
Yes	5 (9.2)	18 (14.7)	
No	46 (85.2)	98 (80.4)	0.324**
NI	3 (5.6)	6 (4.9)	
Methotrexate			
Yes	12 (22.2)	31 (25.4)	
No	39 (72.2)	86 (70.5)	0.685**
NI	3 (5.6)	5 (4.1)	
Folic acid			
Yes	8 (14.8)	23 (18.8)	
No	43 (79.6)	93 (76.3)	0.526**
NI	3 (5.6)	6 (4.9)	
Mycophenolate			
Yes	–	4 (3.3)	
No	51 (94.4)	112 (91.8)	0.314*
NI	3 (5.6)	6 (4.9)	

Other**Immunosuppressants**

Yes	5 (9.2)	104 (85.2)	
No	46 (85.2)	12 (9.8)	0.915**
NI	3 (5.6)	6 (4.9)	

Immunomodulators

Yes	2 (3.7)	5 (4.1)	
No	49 (90.7)	111 (91)	1.000*
NI	3 (5.6)	6 (4.9)	

Antihypertensive

Yes	29 (53.7)	63 (51.6)	
No	24 (44.4)	53 (43.4)	0.961**
NI	1 (1.9)	6 (4.9)	

Thyroxine

Yes	5 (9.3)	29 (23.8)	
No	47 (87)	87 (71.3)	0.022**
NI	2 (3.7)	6 (4.9)	

Antidepressant

Yes	25 (46.3)	57 (46.7)	
No	27 (50)	59 (48.4)	0.899**
NI	2 (3.7)	6 (4.9)	

Anticonvulsant

Yes	9 (16.7)	21 (17.2)	
No	43 (79.6)	96 (78.7)	0.920**
NI	2 (3.7)	5 (4.1)	

Antipsychotic

Yes	3 (5.6)	7 (5.7)	
No	49 (90.7)	109 (89.3)	1.000*

NI	2 (3.7)	6 (4.9)	
Antidiabetic			
Yes	11 (20.4)	20 (16.4)	
No	41 (75.9)	96 (78.7)	0.546**
NI	2 (3.7)	6 (4.9)	
Statin			
Yes	14 (25.9)	37 (30.3)	
No	37 (68.5)	80 (65.6)	0.589**
NI	3 (5.6)	5 (4.1)	
Opioid			
Yes	4 (7.4)	6 (4.9)	
No	48 (88.9)	111 (91)	0.499*
NI	2 (3.7)	5 (4.1)	
Anticoagulant			
Yes	1 (1.9)	8 (6.6)	
No	51 (94.4)	108 (88.5)	0.277*
NI	2 (3.7)	6 (4.9)	
Proton pump inhibitors			
Yes	13 (24)	39 (32)	
No	39 (72.2)	77 (63.1)	0.264**
NI	2 (3.7)	6 (4.9)	
Antiresorptives			
Yes	4 (7.4)	11 (9)	
No	48 (88.9)	105 (86.1)	1.000*
NI	2 (3.7)	6 (4.9)	
Vitamin D			
Yes	6 (11.1)	33 (27)	
No	46 (85.2)	84 (68.9)	0.018**

NI	2 (3.7)	5 (4.1)	
Calcium carbonate			
Yes	10 (18.5)	32 (26.2)	
No	42 (77.8)	85 (69.7)	0.260**
NI	2 (3.7)	5 (4.1)	
Eye drops			
Yes	11 (20.4)	49 (40.2)	
No	41 (75.9)	68 (55.7)	0.009**
NI	2 (3.7)	5 (4.1)	
Anticholinergic			
Yes	–	–	
No	52 (96.3)	117 (95.9)	N/A
NI	2 (3.7)	5 (4.1)	
Other medicines			
Yes	16 (29.6)	45 (36.9)	
No	37 (68.5)	71 (58.2)	0.280**
NI	1 (1.9)	6 (4.9)	

Note: NI, not informed.

*Fisher's exact test.

**Pearson's chi-square test.

Bold means statistically significant at $p < 0.05$.

Supplementary Table 3. Microscopic characteristics in individuals with non-Sjögren *sicca* disease ($n=54$) and Sjögren disease (SjD) ($n=122$), stratified by the presence or absence of rheumatologic disease.

	Non-SjD <i>sicca</i>			SjD		
	Rheumatological disease		<i>p</i> value	Rheumatological disease		<i>p</i> value
	No	Yes		No	Yes	
Biopsy						
Positive	3 (10.7)	4 (16.7)		45 (93.8)	60 (87)	
Negative	25 (89.3)	20 (83.3)	0.690*	3 (6.3)	9 (13)	0.355*
NI	–	–		–	–	
Germinal center						
Yes	1 (3.6)	–		4 (8.3)	11 (15.9)	
No	26 (92.8)	24 (100)	1.000*	42 (87.5)	47 (68.1)	0.139**
NI	1 (3.6)	–		2 (4.2)	11 (15.9)	
Lymphoepithelial lesion						
Yes	–	1 (4.2)		7 (14.6)	5 (7.2)	
No	27 (96.4)	20 (83.3)	0.438*	38 (79.2)	52 (75.4)	0.291**
NI	1 (3.6)	3 (12.5)		3 (6.2)	12 (17.4)	
Degree of inflammation						

Absent–mild	24 (85.7)	19 (79.2)		7 (14.6)	8 (11.6)	
Moderate–severe	3 (10.7)	4 (16.6)	0.689*	38 (79.2)	46 (66.7)	0.918**
NI	1 (3.6)	1 (4.2)		3 (6.2)	15 (21.7)	
Acinar atrophy						
Absent–mild	20 (71.4)	18 (75)		29 (60.4)	40 (58)	
Moderate–severe	7 (25)	5 (20.8)	0.730**	16 (33.3)	14 (20.3)	0.299**
NI	1 (3.6)	1 (4.2)		3 (6.2)	15 (21.7)	
Acinar dilatation						
Absent–mild	25 (89.3)	22 (91.6)		39 (81.3)	49 (71)	
Moderate–severe	2 (7.1)	1 (4.2)	1.000*	3 (6.2)	5 (7.2)	1.000*
NI	1 (3.6)	1 (4.2)		6 (12.5)	15 (21.7)	
Ductal dilation						
Absent–mild	19 (67.8)	21 (87.5)		33 (68.8)	45 (65.2)	
Moderate-severe	8 (28.6)	2 (8.3)	0.085*	12 (25)	10 (14.5)	0.308**
NI	1 (3.6)	1 (4.2)		3 (6.2)	14 (20.3)	
Fibrosis						
Absent–mild	22 (78.6)	19 (79.2)		37 (77.1)	48 (69.6)	
Moderate–severe	5 (17.8)	4 (16.6)	1.000*	7 (14.6)	7 (10.1)	0.652**

NI	1 (3.6)	1 (4.2)		4 (8.3)	14 (20.3)	
Adipose replacement						
Absent–mild	21 (75)	14 (58.3)		31 (64.6)	45 (65.2)	
Moderate–severe	6 (21.4)	9 (37.5)	0.193**	12 (25)	10 (14.5)	0.252**
NI	1 (3.6)	1 (4.2)		5 (10.4)	14 (20.3)	

Note: NI, not informed.

*Fisher's exact test.

**Pearson's chi-square test.

Bold means statistically significant at $p < 0.05$.

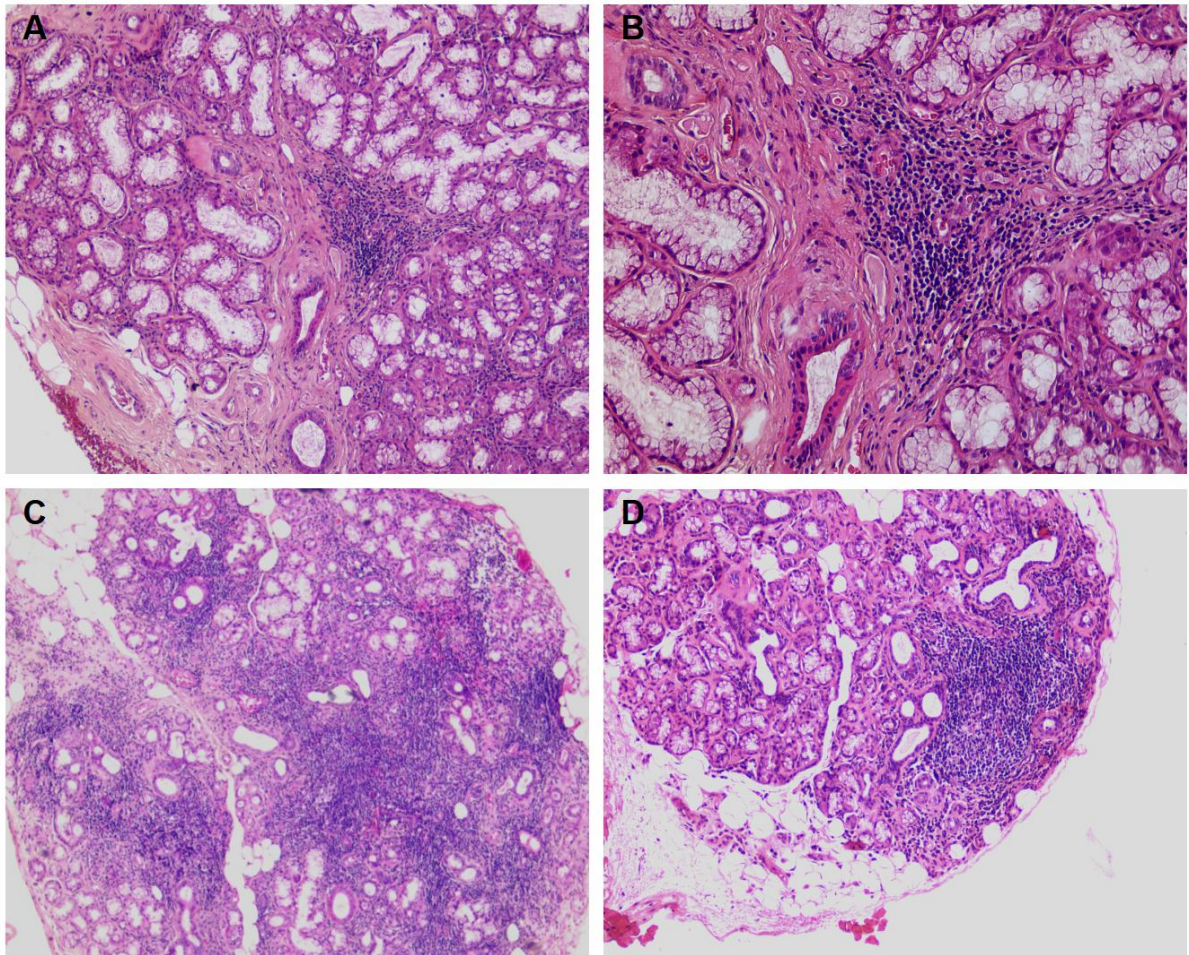


Figure 1: Positive minor salivary gland biopsy in SjD patients. (A) H&E, 20x (B) H&E, 40x (C) H&E, 10x (D) H&E, 10x.

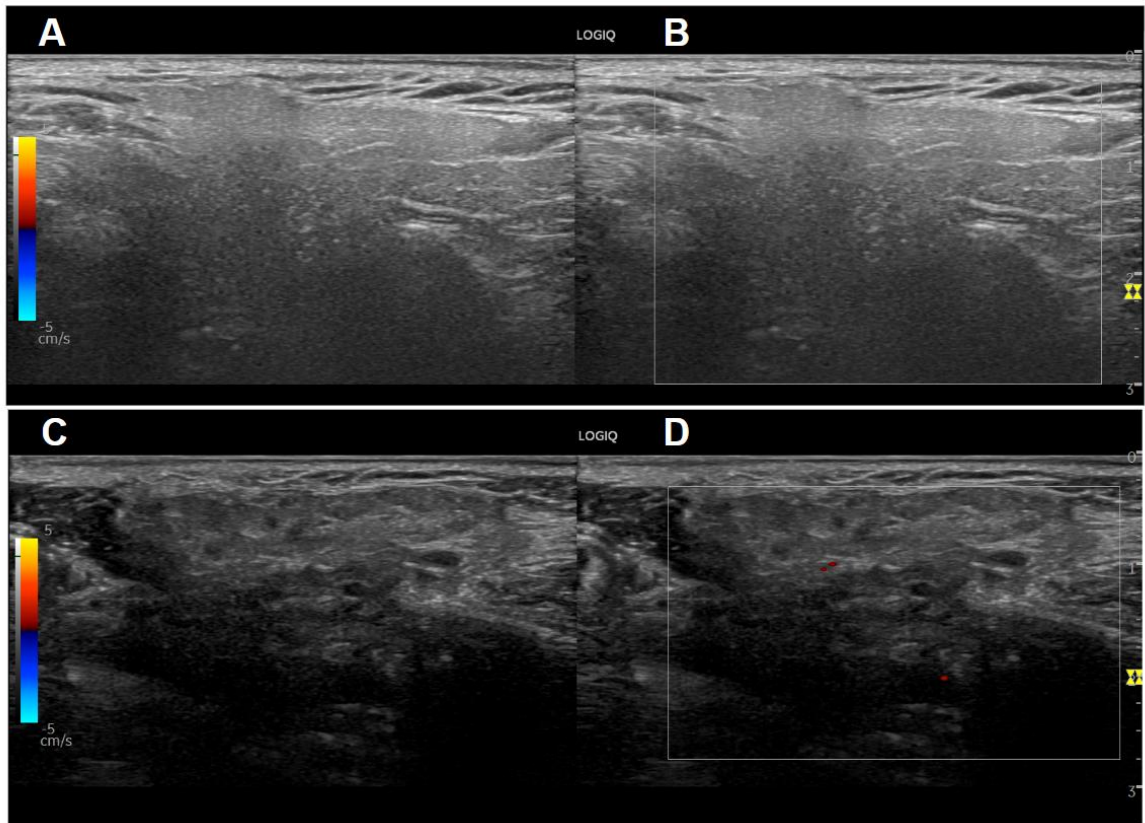


Figure 2: Representative B-mode and color Doppler images of the parotid gland for non-SjD sicca and SjD patients. **(A)** B-mode OMERACT 1 in non-SjD sicca patient. **(B)** Color Doppler OMERACT 0 in non-SjD sicca patient. **(C)** B-mode OMERACT 3 in SjD patient. **(D)** Color Doppler OMERACT 1 in SjD patient.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo demonstram que, embora pacientes sicca não-Sjögren compartilham alguns sintomas semelhantes de secura oral e ocular com indivíduos diagnosticados com DSj, existem diferenças clínicas, ultrassonográficas e histológicas significativas que podem auxiliar na diferenciação e compreensão dessas condições.

Indivíduos sicca não-Sjögren representam um grupo interessante de comparação em relação à DSj, pois apresentam os sintomas de xerostomia e/ou xeroftalmia, mas com significativamente menos achados de hipossalivação, e positividade para os testes de Schirmer I (≤ 5 mm/5 min) e OSS (≥ 5) quando comparados aos pacientes com DSj. É importante enfatizar que esses pacientes sofrem com sintomas secos e também devem receber atendimento multidisciplinar e vigilância contínua. A identificação de fatores específicos em pacientes com sicca não-Sjögren deve ser considerada em estudos futuros, pois é essencial para a elaboração de intervenções direcionadas.

Este estudo demonstrou que a ultrassonografia no modo B usando o método OMERACT foi capaz de diferenciar os grupos sicca não-Sjögren dos pacientes com DSj. No entanto, a ultrassonografia com Doppler colorido não foi capaz de diferenciar esses dois grupos. Para o grupo DSj, os valores de OMERACT foram correlacionados com o escore focal (*focus score*). Demonstrou-se ainda que a principal diferença nos achados histopatológicos da biópsia de glândulas salivares labiais, além do escore focal, é o grau de inflamação. Este estudo também destaca que pacientes sicca não-Sjögren apresentam inflamação leve das glândulas salivares labiais e que atrofia acinar, dilatação ductal, fibrose e substituição adiposa estão associadas à idade nesse grupo.

REFERÊNCIAS

AL TABAA, O. *et al.* Normal salivary gland ultrasonography could rule out the diagnosis of Sjögren's syndrome in anti-SSA-negative patients with sicca syndrome. **RMD Open**, v. 7, n.1, p. 001503, 2021.

AQRAWI, L.A.; GALTUNG, H.K; GUERREIRO, E. M.; ØVSTEBØ, R.; THIEDE, B.; UTHEIM, T. P. *et al.* Proteomic and histopathological characterization of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers. **Arthritis Res Ther**, v. 21, n. 1, p.181, 2019.

AZUMA, N. *et al.* Evaluation of changes in oral health-related quality of life over time in patients with Sjögren's syndrome. **Mod Rheumatol**, v. 31, n.3, p. 669-677, 2021.

BAER, A. N.; HAMMITT, K. M. Sjögren's disease, not syndrome. **Art. Rheumatol.**, v. 73, n. 7, p. 1347-1348, 2021.

BARRIO-NOGAL, L. *et al.* Ultrasonography in the diagnosis of suspected primary Sjögren's syndrome and concordance with salivary gland biopsy: a Spanish single-center study. **Clinical Rheumatology**, n. 42, p. 2409–2417, 2023.

BEYDON, M. *et al.* Epidemiology of Sjogren Syndrome. **Nat. Rev. Rheumatol.**, v. 20, n.3, p.158-169, 2023.

BIALEK, E. J. *et al.* US of the Major Salivary Glands: Anatomy and Spatial Relationships, Pathologic Conditions, and Pitfalls. **Radio Graphics**, n. 26, p. 745–763, 2006.

BJÖRK, A.; MOFORS, J.; WAHREN-HERLENIUS, M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. **J. Intern. Med**, v. 287, p. 475–492, 2020.

CALLEGHER, S. Z. *et al.* Normal-Appearing Salivary Gland Ultrasonography Identifies a Milder Phenotype of Primary Sjogren's Syndrome. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 1-10, 2020.

CHIVASSO, C.; SARRAND, J., PERRET, J. *et al.* The involvement of innate and adaptative immunity in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. **Int. Mol. Sci.**, v. 22, n. 2, 2021.

CORNEC, D. *et al.* Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjogren's syndrome: towards new diagnostic criteria? **Arthritis Rheum**, n. 65, p. 216-25, 2013.

CUTOLO, Maurizio *et al.* Imaging of connective tissue diseases: Beyond visceral organ imaging? **Rheumatology**, n. 30, p. 670-687, 2016.

DAMJANOV, N. *et al.* Multiobserver Reliability of Ultrasound Assessment of Salivary Glands in Patients with Established Primary Sjögren Syndrome. **The Journal of Rheumatology**, n. 43, v.10, p. 1858-1863, 2016.

DE OLIVEIRA, F.R.; MOTTA, A.C.F.; MÓDULO, C.M.; GARCIA, D.M.; CHIORINI, J.A.; LOUZADA-JUNIOR, P.; ROCHA, E.M. Clinical and laboratory evaluation of sicca complaints: distinctive aspects of primary, secondary and non-Sjogren syndrome. **Adv Rheumatol**, v. 62, n. 1, p. 23, 2022.

DE VITA, S. *et al.* Salivary gland echography in primary and secondary Sjogren's syndrome. **Clin. Exp. Rheumatol**, v.10, p.351–356, 1992.

FANA, V. *et al.* 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**, v. 7, n. 2, p. 1-7, 2021.

FISHER, B.A. *et al.* Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome **Ann Rheum Dis**, v.76, p. 1161–1168, 2017.

FISHER, B.A.; EVERETT, C.C.; ROUT, J. *et al.*: Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. **Ann Rheum Dis**, v. 77, n.3, p. 412-16, 2018.

FOX, R. I. Seminar Sjögren's syndrome. **The Lancet**, v. 366, p. 321–331, 2005.

GONZÁLEZ S, *et al.* Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome. **Oral Dis**, v. 20, n. 2, p.153–161. 2014.

HOČEVAR, A. *et al.* Development of a new ultrasound scoring system to evaluate glandular inflammation in Sjögren's syndrome: an OMERACT reliability exercise. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 61, n. 8, p. 3341-3350, 2021.

HOCEVER, A. *et al.* Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome: Diagnostic value of a novel scoring system. **Rheumatology**, n. 44, p. 768-72, 2005.

HUANG, H.; XIE, W.; GENG, Y.; FAN, Y., ZHANG, Z. Mortality in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 60, n. 9, p. 4029-4038, 2021.

HUMPHREY, S.P.; WILLIAMSON, R.T. A review of saliva: normal composition, flow, and function. **J Prosthet Dent**, n. 85, p. 162-9, 2001.

JONSSON, M. V.; BALDINI, C. Major Salivary Gland Ultrasonography in the Diagnosis of Sjogren's Syndrome: A Place in the Diagnostic Criteria? **Rheum Dis Clin N Am**, n. 42, p. 501–517, 2016.

JOUSSE-JOULIN, S.; DEVAUCHELLE-PENSEC, V.; MORVAN, J. *et al.* Ultrasound assessment of salivary glands in patients with primary Sjögren's syndrome treated

with rituximab: Quantitative and Doppler waveform analysis. **Biologics**, v. 1, n. 3, p. 311-19, 2007.

JOUSSE-JOULIN, S.; DEVAUCHELLE-PENSEC, V.; CORNEC, D. *et al.* Brief report: Ultra sonographic assessment of salivary gland response to rituximab in primary Sjögren's syndrome. **Arthritis Rheumatol**, v.67, n. 6, p.1623-28, 2015.

JOUSSE-JOULIN, S. *et al.* Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: an OMERACT ultrasound working group reliability exercise. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 78, n. 7, p. 967–973, 2019.

KAWAMURA, H. *et al.* Salivary gland ecography in patients with Sjogren's syndrome. **Arthritis and Rheumatism**, n. 4, v. 33, 1990.

KIM, S.H.; MIN, H.K. Clinical utility of salivary and lacrimal gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. **Clin Exp Rheumatol**, v. 42, p. 2520-2530, 2024.

KONTTINEN, Y.T.; KÄSNÄ-RONKAINEN, L. Sjögren's syndrome: Viewpoint on pathogenesis. One of the reasons I was never asked to write a textbook chapter on it. **Scand. J. Rheumatol. Suppl**, v. 116, p. 15–22, 2002.

KOSEKI, M. *et al.* Salivary flow and its relationship to oral signs and symptoms in patients with dry eyes. **Oral Diseases**, v.10, n. 2, p. 75–80, 2004.

KRAMER, E.; SEELIGER, T.; SKRIPULETZ, T.; GÖDECKE, V.; BEIDER, S.; JABLONKA, A. *et al.* Multimodal assessment and characterization of sicca syndrome. **Front Med (Lausanne)**, v. 8, p. 777599, 2021.

LENDREM, D *et al.* Health-related utility values of patients with primary Sjogren's syndrome and its predictors. **Ann Rheum Dis**, n. 73, v. 7, p. 1362–8, 2014.

LIANG, Y.; YANG, Z.; QIN, B.; ZHONG, R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: A systematic review and meta-analysis. **Ann Rheum Dis**, v. 73, p. 1151–1156, 2014.

LONGHINO, S. *et al.* Sjögren's syndrome: one year in review 2023. **Clinical and Experimental Rheumatology**, p. 2343-2356, 2023.

MARIETTE, X.; CRISWELL, L.A. Primary Sjögren's Syndrome. **N Engl J Med**, v. 378, n. 10, p. 931-939, 2018.

MARQUES, A.P.; COSTA, D.O.P. Emprego do exame de Ultrassonografia na Odontologia. **Revista Brasileira**, 2006.

MILIC, V.D. *et al.* Major salivary gland sonography in Sjogren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity. **Scand J Rheumatol**, n. 39, p.160-6, 2010.

MIYAMOTO S.T., VALIM V., FISHER B.A. Health-related quality of life and costs in Sjögren's syndrome. **Rheumatology (Oxford)**, v. 60, n. 6, p. 2588-2601, 2021.

MOLANIA, T., *et al.* Comparison of periodontal indices, DMFT, xerostomia, hyposalivation and oral health-related quality of life in Sjögren's syndrome patients versus healthy individuals: A case-control study. **Dent Med Probl**, v. 60, n.1, p. 99-107, 2023.

NAKSHBANDI, U.; VAN GINKEL, M.S.; VERSTAPPEN, G.M.P.J.; SPIJKERVET, F.K.L.; ARENDS, S.; HAACKE, E.A. *et al.* Histopathological comparison of Sjögren-related features between paired labial and parotid salivary gland biopsies of sicca patients. **Rheumatology (Oxford)**, v. 63, n. 10, p. 2670-2677, 2024.

NAVAZESH, M.; KUMAR, S. K. S. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. **J. Am. Den. Assoc.**, v. 139, n. 2, 35-40, 2008.

NEGRINI, S. *et al.* Sjogren's Syndrome: a systemic autoimmune disease. **Clinical and Experimental Medicine**, n. 22, p. 9-25, 2022.

OBINATA, K. *et al.* Comparison of diagnostic tools for Sjögren's syndrome, with emphasis on Sialography, Histopathology, and Ultrasonography. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, n. 109, v.1, p. 129-134, 2010.

OSAILAN, S.M. *et al.* Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 114, n. 5, p. 597-603, 2012.

PARISIS, D.; CHIVASSO, C. *et al.* Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. **J. Clin. Med.**, v. 9, n. 7, 2020.

PARKER, M.; ZHENG, Z.; LASAREV, M.R.; LARSEN, M.C.; VANDE LOO, A.; ALEXANDRIDIS, R.A. *et al.* Novel autoantibodies help diagnose anti-SSA antibody negative Sjögren disease and predict abnormal labial salivary gland pathology. **Ann Rheum Dis**, v. 83, n. 9, p. 1169-1180, 2024.

PATEL, RU. SHAHANE, A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. **Clinical Epidemiology**, v. 30, n. 6, p. 247-55, 2014.

PRICE, E.J.; BENJAMIN, S.; BOMBARDIERI, M.; BOWMAN, S.; CARTY, S.; CIURTIN, C., *et al.* British Society for Rheumatology guidelines on management of adult and juvenile onset Sjögren disease. **Rheumatology**, v. 64, n. 2, p. 409-439, 2025.

PUCINO, V.; TURNER, J.D.; NAYAR, S.; KOLLERT, F.; RAUZ, S.; RICHARDS A. *et al.* Sjögren's and non-Sjögren's sicca share a similar symptom burden but with a distinct symptom-associated proteomic signature. **RMD Open**, v. 8, n. 1, p. e002119, 2022.

QIN, B. *et al.* Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Ann Rheum Dis**, n. 74, p. 1983-9, 2015.

RAMOS-CASALS, M.; BRITO-ZERÓN, P.; BOMBARDIERI, S.; BOOTSMA, H.; DE VITA, S.; DÖRNER, T.; MARIETTE, X. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 79, n.1, p. 3–18, 2020.

RAMOS-CASALS, M.; BRITO-ZERON, P.; SOLANS, R. *et al.* Autoimmune Diseases Study Group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 53, p. 321–31, 2014.

RAMOS-CASALS, M.; SOLANS R.; ROSAS, J. *et al.* GEMESS Study Group. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. **Medicine**, v.87, p. 210–9, 2008.

REHMAN, H.U. Sjögren's syndrome. **Yonsei Med J**, n. 44, p. 947-54, 2003.

RESTREPO-JIMÉNEZ, P.; MOLANO-GONZÁLEZ, N.; ANAYA, J.M. Geoepidemiology of Sjögren's syndrome in Latin America. **Joint Bone Spine**, v. 86, n. 5, p. 620-626, 2019.

ROBIN, F. *et al.* Diagnostic Performances of Ultrasound Evaluation of Major Salivary Glands According to the 2019 Outcome Measures in Rheumatology Ultrasound Scoring System. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 74, n. 11, p. 1924-1932, 2022.

SALAFFI, F. *et al.* Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. **J Rheumatol**, n. 27, v. 5, p. 1229-36, 2000.

SERRANO, J. *et al.* Oral lesions in Sjögren's syndrome: A systematic review. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 23, n. 4, p. 391-400, 2018

SHIBOSKI, C.H. *et al.* 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. **Arthritis Rheumatol**, n. 69, v. 1, p. 35–45, 2017.

SHIP, J.A.; FOX, P.C.; BAUM, B.J. How much saliva is enough? 'Normal' function defined. **J Am Dent Assoc**, n. 122, p. 63–69, 1991.

SISCHO, L.; BRODER H. L. Oral health-related quality of life: what, why, how, and future implications. **J Dent Res**, v. 90, n. 11, p. 1264-1270, 2011.

SJÖGREN, H. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca (keratitis filiformis bei hypofunction der tränendrüsen). **Acta Ophthalmol.** (Copenh), v. 11, n. 2. p. 1-151, 1933.

TAKAGI, Y.; SUMI, M.; NAKAMURA, H.; SATO, S.; KAWAKAMI, A.; NAKAMURA, T. Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of

xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome. **Rheumatology (Oxford)**, v. 55, n. 2, p. 237-45, 2016.

TANG, G. *et al.* Diagnostic value of ultrasound evaluation of major salivary glands for Sjögren's syndrome based on the novel OMERACT scoring system. **Eur J Radiol**, v. 162, p.110765, 2023.

TASHBAYEV, B. *et al.* Patients with non-Sjögren's sicca report poorer general and oral health-related quality of life than patients with Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. **Sci Rep**, v. 10, n.1, p. 2063, 2020.

TASHBAYEV, B. *et al.* Interdisciplinary, Comprehensive Oral and Ocular Evaluation of Patients with Primary Sjögren's Syndrome. **Sci Rep**, v. 7, p.1-9, 2017.

TREVISANI, V.F.M. *et al.* Recommendations from the Brazilian society of rheumatology for the diagnosis of Sjögren's syndrome (Part I): glandular manifestations (systematic review). **Adv Rheumatol**, v. 59, n.1, p. 1:58, 2019.

VALIM, V., *et al.* Primary Sjögren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, p. 24–34, 2013.

VITALI, C.; BOMBARDIERI, S.; JONSSON, R.; MOUTSOPOULOS, H.M.; ALEXANDER, E.L.; CARSONS, S.E. *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**, v. 61, p. 554–8, 2002.

VIVINO, F. *et al.* Sjögren's Syndrome: an update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. **Clin. Immunol.**, v. 203, p. 81-121, 2019.

VUJOVIC, S.; DESNICA, J.; STEVANOVIC, M.; MIJAILOVIC, S.; VOJINOVIC, R.; SELAKOVIC, D.; MILOVANOVIC, D. Oral Health and Oral Health-Related Quality of Life in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. **Medicina**, v. 59, n. 3, 473, p. 1-12, 2023.

ZAJKOWSKI, P.; OCHAL-CHOINSKA, A.. Standards for the assessment of salivary glands – an update. **Journal of Ultrasonography**, n. 17, p. 175–190, 2016.

APÊNDICE A - Ficha Clínica de Atendimento Odontológico

Nome:			
Endereço:			
Bairro:	Município/UF: Horizonte	Belo	CEP:
Cartão SUS:	Celular:		
Data de Nascimento:	Estado Civil:		
Estado Civil:	Profissão:		
CPF:	RG:	Órgão Expedidor:	UF:

1) Identificação Pessoal

2) Questionário de Anamnese

Qual a sua queixa principal?

Xerostomia: () Sim () Não

Xeroftalmia: () Sim () Não

Qual o seu histórico médico?

Apresenta alguma doença sistêmica? () Sim () Não

Qual(is)?

Faz uso de algum tipo de medicamento de uso contínuo? () Sim () Não

Qual(is)?

Já apresenta(ou) parotidite ou aumento das glândulas salivares? () Sim () Não

Qual(is)?

Hábitos:

Tabagismo () Sim () Não – Tempo:

Etilismo () Sim () Não - Tempo:

3) Investigação de Síndrome de Sjögren

Já realizou biópsia de glândula salivar menor? () Sim () Não

Descrever as características observadas no exame anátomo-histopatológico:

Área total da amostra glandular:

Nº de focos observados:

Focus Score:

Grau de inflamação:

Centros germinativos:

Lesão linfoepitelial:

Atrofia acinar:

Dilatação acinar:

Dilatação ductal:

Fibrose:

Infiltração adiposa:

Já realizou algum exame de sangue? (x) Sim () Não

Qual(is)?

() Hemograma () Anti-SSA () Anti-SSB () FAN () Fator reumatóide

Já realizou algum exame de imagem? () Sim (x) Não

Quais(is)

() Ultrassonografia () Radiografia Panorâmica

Já realizou o Teste de Sialometria? () Sim () Não

Resultado:

SCORE DE HIPOSSALIVAÇÃO (Clinical Oral Dryness)	
Espelho gruda na mucosa jugal	
Espelho gruda na língua	
Saliva espumosa	
Ausência de Saliva no assoalho bucal	
Despilação da língua	
Língua fissurada	
Alteração da arquitetura gengival	
Aparência de vidro da mucosa oral	
Lesão cervical não cariiosa	
Debris no palato (ou sob a prótese)	
SCORE FINAL	

Já realizou teste de secura ocular? () Sim () Não

Resultado:

Declaro serem verdadeiras as informações acima e assumo total responsabilidade pelos dados prestados.

Assinatura do paciente

4) Índice CPOD

CPOD	
Nº de dentes cariados	
Nº de dentes perdidos	
Nº de dentes obturados	
TOTAL	

5) OHIP

Oral Health Impact Profile (OHIP-14)					
Perguntas	Respostas				
	0	1	2	3	4
1. Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
2. Você sentiu que o sabor dos alimentos ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
3. Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?					
4. Você se sentiu incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
5. Você ficou preocupado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
6. Você se sentiu estressado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
7. Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
8. Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
9. Você encontrou dificuldade para relaxar por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
10. Você sentiu-se envergonhado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
11. Você ficou irritado com outras pessoas por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
12. Você teve dificuldades em realizar suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
13. Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
14. Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					

6) Encaminhamentos

() Reumatologista () Oftalmologista () Cirurgião-Dentista () Nutrição

() Outro(s), qua(is)?

7) Evolução

Data	Procedimento	Paciente	Dentista