

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

Lucas Tadeu Ferreira Gomes

CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS E
CLÍNICOPATOLÓGICAS DE PACIENTES COM SÍNDROME DE
SJÖGREN E SICCA NÃO-SJÖGREN ATENDIDOS NO HOSPITAL
DAS CLÍNICAS DA UFMG

Belo Horizonte
2023

Lucas Tadeu Ferreira Gomes

**CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS E
CLÍNICOPATOLÓGICAS DE PACIENTES COM SÍNDROME DE
SJÖGREN E SICCA NÃO-SJÖGREN ATENDIDOS NO HOSPITAL
DAS CLÍNICAS DA UFMG**

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação
em Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais
como requisito parcial para obtenção do título de Mestre
em Odontologia – área de concentração em Estomatologia
*Linha de Pesquisa: Lesões inflamatórias, císticas e
neoplásicas*

Orientadora: Profa. Dra. Sílvia Ferreira de Sousa

Coorientadora: Profa. Dra. Tarcília Aparecida da Silva

Colaborador: Prof. Dr. Maurício Augusto Aquino de Castro

Belo Horizonte
2023

Ficha Catalográfica

G633c Gomes, Lucas Tadeu Ferreira.
2023 Características ultrassonográficas e clínicopatológicas
T de pacientes com Síndrome de Sjögren e sicca não-Sjögren
atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG / Lucas Tadeu
Ferreira Gomes. -- 2023.

69 f. : il.

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

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

1. Diagnóstico por imagem. 2. Doenças autoimunes. 3.
Glândulas salivares. 4. Síndrome de Sjogren. 5.
Ultrassonografia. I. Sousa, Sílvia Ferreira de. II. Silva,
Tarcília Aparecida da. 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

**CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS E CLÍNICOPATOLÓGICAS DE PACIENTES
COM SÍNDROME DE SJÖGREN E SICCA NÃO-SJÖGREN ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UFMG**

LUCAS TADEU FERREIRA GOMES

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 ESTOMATOLOGIA.

Aprovada em 27 de setembro de 2023, pela banca constituída pelos membros:

**Profa. Sílvia Ferreira de Sousa - Orientadora
Faculdade de Odontologia da UFMG**

**Profa. Tarcília Aparecida da Silva Faculdade
de Odontologia da UFMG**

**Profa. Soraya de Mattos Camargo Grossmann Almeida
PUC-Minas**

**Profa. Maria Cássia Ferreira de Aguiar
Faculdade de Odontologia da UFMG**

Belo Horizonte, 27 de setembro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por Tarcília Aparecida da Silva, Professora do Magistério Superior, em 31/10/2023, às 11:08, 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 31/10/2023, às 11:35, 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 Maria Cassia Ferreira de Aguiar, Professora do Magistério Superior, em 31/10/2023, às 19:01, 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 Soraya de Mattos Camargo Grossmann Almeida, Usuário Externo, em 01/11/2023, às 09:28, 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?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 2762291

e o código CRC D2564B2D.

Dedico este trabalho ao meu avô e à minha mãe, grandes incentivadores do meu crescimento profissional, cujo amor e apoio constante foram essenciais em minha trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço principalmente à minha família, em especial ao meu avô Avelar, que sempre foi mais que um avô; o considero como pai. Ele sempre me deu muito apoio e suporte em toda a minha caminhada acadêmica, oferecendo suporte emocional e financeiro. Sem ele, nada disso seria possível. Infelizmente, ele não poderá ver o seu neto se tornar mestre em vida, mas sei que você está sorrindo aí de cima.

Agradeço à melhor mãe do mundo pelo amor incondicional, sendo o pilar mais importante da minha vida. Ela também foi um suporte em tudo que eu faço, me dando apoio nos melhores e piores momentos, incluindo esta jornada acadêmica.

Agradeço ao meu pai Anísio, e às minhas tias Rosemary e Rosilene pelo apoio e incentivo. Aos meus tios, primos e outras pessoas que considero família, em especial Guilherme perpétuo, Luma, Camilla e Jessica, saibam que, mesmo não estando tão próximos, foram importantes em minha jornada.

Agradeço aos meus amigos de infância e aos meus amigos de graduação, em especial ao Yan Carlos, Lucas Assis, Natália Barcelos e Maria Cândida. Vocês são muito importantes para mim.

Gostaria de agradecer aos meus colegas de mestrado. Não vou citar nomes específicos, pois são muitas pessoas, mas vocês sabem quem são.

Agradeço aos docentes com quem tive contato mais próximo nas clínicas de quinta-feira: professora Maria Cássia, Patricia Caldeira e Tania Mara. Vocês me auxiliaram e transmitiram um pouco do seu vasto conhecimento.

Gostaria de agradecer às minhas orientadoras, Silvia Ferreira e Tarcília Aparecida, e aos professores colaboradores do trabalho, Maurício Aquino e Lucas Guimarães. São pessoas inteligentes, generosas e pacientes, sempre me auxiliando no que fosse necessário para fazer o melhor trabalho possível.

Agradeço também à doutoranda Fernanda Aragão e às alunas de iniciação científica Isabella Melo, Clarice Klem e Flavia Martins por toda a ajuda e apoio à pesquisa. Vocês foram fundamentais para que tudo desse certo.

Queria agradecer aos técnicos e enfermeiros do Hospital das Clínicas pelo auxílio no atendimento dos pacientes. Queria agradecer aos discentes por me darem a oportunidade de agregar ao seu conhecimento nas clínicas de quinta-feira e

por me permitirem ministrar a minha primeira aula em liga acadêmica. Espero ter contribuído da melhor maneira possível.

Por fim, gostaria de agradecer à UFMG por me ter dado a oportunidade de estudar e fazer um curso de pós-graduação em uma das melhores universidades do Brasil e do mundo. Fico muito feliz por ter feito parte desta universidade.

“A educação é para melhorar a vida dos outros e deixar sua comunidade e o mundo melhor do que você o encontrou.”

Marian Wright Edelman

RESUMO

O diagnóstico da Síndrome de Sjögren (SS) é baseado em achados clínicos, sorológicos e microscópicos. O exame de ultrassom (US) evidencia danos estruturais nas glândulas salivares maiores que podem contribuir no diagnóstico da SS. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar as características ultrassonográficas dos pacientes com SS (grupo SS), e dos pacientes com secura bucal que não preencheram os critérios atuais do Colégio Americano e Liga Europeia de Reumatologia (ACR/EULAR), (grupo Sicca não-SS); e analisar a associação da imagens do US com parâmetros clínicos, sorológicos e microscópicos. Para isso, 40 pacientes pareados, dos grupos SS (n=20) e Sicca não-SS (n=20), foram recrutados e as parótidas e submandibulares examinadas no US com o método OMERACT nos modos B e *color Doppler* por examinador cego. As imagens obtidas foram classificadas como ausente, leve, moderada ou severa, correspondendo aos scores 0, 1, 2 ou 3, respectivamente. Para fins de estatística, os dados foram dicotomizados em ausente ou leve e moderada ou severa. Características tais como fluxo salivar não-estimulado (FSNE), xerofthalmia, *focus score* (FS), bem como sorologia para fator antígeno nuclear (FAN), fator reumatoide (FR), anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La foram obtidos dos prontuários ou coletados durante o estudo. Análises estatísticas comparativas da avaliação do US, bem como a relação desta avaliação com as diferentes características foram realizadas. No grupo Sicca não-SS houve maior prevalência de glândulas salivares sem alteração ou com alteração leve, quando comparados com o grupo SS, nos quais as alterações moderada ou severa foram mais prevalentes ($p < 0,05$). No *color Doppler* a glândula parótida do grupo Sicca não-SS apresentou mais fluxo vascular normal ou com alteração leve, em comparação ao grupo SS ($p < 0,05$). Presença de xerofthalmia, anti-SSA/Ro, FAN, FR e FS positivos foram mais frequentes no grupo SS e em pacientes com alterações moderada ou severa na análise do US no modo b ($p < 0,05$). O FSNE não diferiu entre os grupos ou com o grau de alteração das glândulas ($p < 0,05$). As características do US das parótidas e submandibulares utilizando o sistema OMERACT modo B permitiram uma distinção entre os grupos SS e Sicca não-SS. Os resultados corroboram para que o US seja incorporado como uma possibilidade de exame não invasivo complementar no Hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) e em outros centros de referência de tratamento da Doença, que ainda têm tido o uso do US pouco explorado.

Palavras-chave: diagnóstico por imagem; doenças autoimunes; glândulas salivares; Síndrome de Sjögren; ultrassonografia; xerostomia.

ABSTRACT

Ultrasonographic and clinicopathological characteristics of patients with Sjögren's Syndrome and sicca non-Sjögren from Hospital das Clínicas da UFMG

The diagnosis of Sjögren's Syndrome (SS) is based on clinical, serological, and microscopic findings. Ultrasound (US) examination can reveal structural damage in major salivary glands, which can contribute to the diagnosis of SS. Therefore, the objective of this study was to analyze the ultrasonographic characteristics of patients with SS (SS group) and patients with dry mouth who did not meet the current criteria of the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) for SS (non-SS sicca group). Additionally, we aimed to analyze the association of US images with clinical, serological, and microscopic parameters. For this purpose, 40 matched patients from the SS group (n=20) and non-SS sicca group (n=20) were recruited, and the parotid and submandibular glands were examined using the OMERACT method in B and color Doppler modes by a blinded examiner. The obtained images were classified as absent, mild, moderate, or severe, corresponding to scores 0, 1, 2, or 3, respectively. For statistical purposes, the data were dichotomized as absent or mild and moderate or severe. Characteristics such as unstimulated whole saliva flow rate (UWS), xerophthalmia, focus score (FS), as well as serology for antinuclear antibody (ANA), rheumatoid factor (RF), anti-SSA/Ro, and anti-SSB/La were obtained from medical records or collected during the study. Comparative statistical analyses of the US evaluation, as well as the relationship of this evaluation with different characteristics, were performed. In the non-SS sicca group, there was a higher prevalence of salivary glands with no alteration or mild alteration when compared to the SS group, in which moderate or severe changes were more prevalent ($p < 0.05$). In the color Doppler, the parotid gland in the non-SS sicca group showed more normal vascular flow or mild alteration compared to the SS group ($p < 0.05$). The presence of xerophthalmia, positive anti-SSA/Ro, ANA, RF, and FS was more frequent in the SS group and in patients with moderate or severe changes in the B-mode US analysis ($p < 0.05$). UWS did not differ between the groups or with the degree of gland alterations ($p < 0.05$). The US characteristics of the parotid and submandibular glands using the OMERACT B-mode system allowed for differentiation between the SS and non-SS sicca groups. The results support the incorporation of US as a non-invasive complementary examination at the Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) and at other reference centers for the treatment of the disease, where the use of US has been underutilized.

Keywords: diagnostic imaging; autoimmune diseases; salivary glands; Sjögren's Syndrome; ultrasonography; xerostomia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Glândulas salivares menores exibindo ductos e ácinos seromucosos com presença de foco inflamatório contendo mais de 50 linfócitos, bem como áreas de atrofia acinar e fibrose. Hematoxilina-eosina 50x.	25
Figura 2 - Glândulas salivares menores exibindo ductos e ácinos seromucosos com presença de foco inflamatório contendo mais de 50 linfócitos, bem como áreas de atrofia acinar e fibrose. Hematoxilina-eosina 200x.....	25
Figura 3 - Sistema de pontuação OMERACT modo B na região submandibular	32
Figura 4 - Sistema de pontuação OMERACT modo B na região de parótida.....	32
Figura 5 - Sistema de pontuação OMERACT <i>color Doppler</i> na região submandibular	33
Figura 6 - Sistema de pontuação OMERACT <i>color Doppler</i> na região de parótida	34
Figura 7 - Fluxograma de atendimento.....	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Nova classificação ACR/EULAR 2016 para a SS	27
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre os grupos considerando as características demográficas, clínicas, sorológicas e microscópicas	45
Tabela 2 - Scores obtidos com sistema OMERACT modo B no exame de ultrassonografia das glândulas salivares maiores dos 40 pacientes do estudo.....	47
Tabela 3 - Comparação entre os grupos em relação aos scores do OMERACT modo B.....	48
Tabela 4 - Comparação entre grupos dos scores do OMERACT <i>color Doppler</i>	49
Tabela 5 - Comparação dos scores mais altos obtidos nas 4 glândulas em relação às características clínicas, sorológicas e microscópica.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AECG	<i>American-European Consensus Group</i>
DA	Doença Autoimune
EBV	Epstein-Barr
<i>et al.</i>	E Colaboradores
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAN	Fator Antinuclear
FR	Fator Reumatóide
FS	<i>Focus Score</i>
FSNE	Fluxo Salivar não Estimulado
ml/min	Mililitro/Minuto
SICCA	Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance
OSS	<i>Ocular Staining Score</i>
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
IFN	Interferon
LNH	Linfoma Não Hodgkin
MALT	Linfoma do Tecido Linfóide Associado às Mucosas
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
SS	Síndrome de Sjögren
US	Ultrassom

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	Síndrome de Sjögren	18
2.1.1	História	18
2.1.2	Doença autoimune (DA)	19
2.1.3	Características gerais	20
2.1.4	Características epidemiológicas	21
2.1.5	Patogênese	21
2.1.6	Linfoma.....	22
2.1.7	Critérios diagnósticos	23
2.1.7.1	Biopsia das glândulas salivares.....	24
2.1.7.2	Exames sorológicos	25
2.1.7.3	Testes oculares	26
2.1.7.4	Fluxo salivar não estimulado (FSNE)	26
2.1.7.5	Pesos e critérios	27
2.1.8	Tratamento	27
2.2	Ultrassom	28
2.2.1	História	28
2.2.2	Formação da imagem de US.....	29
2.2.3	Avaliação das glândulas salivares maiores	30
2.2.4	Avaliação de US das glândulas salivares dos pacientes com SS	30
3	OBJETIVOS	36
3.1	Objetivos geral.....	36
3.2	Objetivos específicos	36
4	METODOLOGIA	37
4.1	Submissão ao comitê de ética.....	37
4.2	Delineamento do estudo	37
4.3	Amostra do estudo	37

4.4	Critérios de inclusão	38
4.5	Critérios de exclusão	38
4.6	Pareamento	38
4.7	Avaliação clínica e laboratorial	38
4.7.1	Biopsia de glândula salivar menor	39
4.7.2	Fluxo salivar não estimulado / Sialometria	39
4.7.3	Testes oculares	39
4.8	Avaliação das glândulas salivares maiores por US	40
4.8.1	Interpretação de imagens	40
4.9	Fluxograma de atendimento realizado	41
4.10	Análise de dados	43
5	RESULTADOS	44
6	DISCUSSÃO	52
7	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	ANEXOS	65

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sjögren (SS), é assim denominada em homenagem a um médico oftalmologista, Henrik Sjögren, considerado um dos primeiros pesquisadores a relatarem a doença (BRUYN; WONG, 2022; SHEARN, 1972; SJÖGREN, 1933). A SS é caracterizada como uma doença crônica, autoimune e inflamatória, podendo causar alterações nas mucosas (principalmente nas mucosas oculares e bucal). As glândulas lacrimais e salivares podem ser afetadas, ocasionando redução das secreções lacrimais e salivares, causando *secura* bucal e ocular (BJORDAL *et al.*, 2020; NEGRINI *et al.*, 2022). A SS ocorre de forma isolada ou em associação com outras desordens autoimunes. (BALDINI *et al.*, 2012; BOWMAN, 2018; PILLEMER *et al.*, 2001).

A patogênese da doença ainda permanece desconhecida, apesar dos avanços significativos nas tentativas de compreendê-la (CAFARO *et al.*, 2021). A epidemiologia da doença revela uma maior prevalência em mulheres afetadas pela desordem. A maioria dessas mulheres apresenta uma idade mais avançada, geralmente a partir dos 50 anos (NEGRINI *et al.*, 2022; QIN *et al.*, 2015).

O diagnóstico da SS é complexo, dependendo de vários critérios, conforme relatado na classificação ACR/EULAR de 2016. Estes critérios incluem exame de biópsia labial, exames sorológicos, exame de fluxo salivar não estimulado (FSNE) e avaliação ocular para identificação de *secura* ocular. Dentre esses critérios, a biópsia labial e os exames sorológicos são os critérios de maior peso para o diagnóstico da doença (SHIBOSKI *et al.*, 2017). Um critério diagnóstico adicional vem sendo pesquisado para a SS. Considerando o fato de esta doença ser de difícil diagnóstico, e poder ter como complicação mais grave o desenvolvimento de linfomas (ZINTZARAS; VOULGARELIS; MOUTSOPOULOS, 2005), a identificação de critérios diagnósticos adicionais, ou que ajudem no acompanhamento da Doença, desempenha um papel importante no diagnóstico precoce e tratamento da Desordem.

Atualmente o ultrassom (US) é bem aceito na avaliação das glândulas salivares (GRITZMANN, 1989). Ele é utilizado nas modalidades modo B (*grayscale*) e *color Doppler*, e um novo sistema chamado “*OMERACT ultrasound scoring system*” foi desenvolvido com uma abordagem mais atualizada para a avaliação das

glândulas salivares dos pacientes classificados como SS. O uso do US na avaliação das glândulas salivares vem sendo estudado quanto a possibilidade de ser implementado como critério adicional no diagnóstico da SS. O sistema de pontuação OMERACT é utilizado para avaliar as glândulas salivares por meio do US, considerando as alterações na homogeneidade do parênquima no modo B e as alterações vasculares no modo *color Doppler*. Esse sistema utiliza uma escala de pontuação que varia de 0 a 3, em que os scores 0 e 1 indicam ausência de alteração ou alterações menos severas, enquanto scores 2 e 3 indicam alterações mais severas. (FANA *et al.*, 2021; HOCEVAR *et al.*, 2021; ROBIN *et al.*, 2021).

Pelo fato do US nos últimos anos ter ganhado destaque no contexto da SS, a inclusão dele como parte integrante do protocolo de acompanhamento diagnóstico tem sido amplamente estudada e recomendada. No entanto, centros de referência no tratamento da Doença, como o Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG) ainda têm tido o uso do ultrassom pouco explorado no atendimento. Portanto, nosso estudo aparece como forma de caracterizar as imagens ultrassonográficas dos pacientes com SS e Sicca não-SS, bem como a relação destas com outros parâmetros clinicopatológicos, com o intuito de estabelecer a incorporação do US como exame não invasivo para os centros de referência da Desordem.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Síndrome de Sjögren

2.1.1 História

Historicamente, houve muitos autores que ao longo dos anos observaram e relataram quadros e sintomatologias em pacientes condizentes com os observados na desordem de estudo. Contudo, dois autores são muito citados na literatura como sendo os primeiros a relatarem o que atualmente se tornaria a SS. Em 1888, Johann von Mikulicz-Radecki, documentou o caso de um homem alemão de 42 anos que apresentava concomitantemente aumento das glândulas lacrimais e um inchaço nas regiões submandibular e na região de parótida (SHEARN, 1972). Aparentemente, não foram observados sinais de redução na produção lacrimal e salivar. A partir dessa descrição de Mikulicz, os pacientes que apresentavam aumento das glândulas lacrimais e salivares passaram a ser diagnosticados com a doença que foi denominada em sua homenagem, a síndrome de Mikulicz. A medida que os estudos avançaram, foi observado uma variedade de condições que poderiam se manifestar de maneira semelhante. Foi nesse contexto específico, que em 1927, Schafer e Jacobsen propuseram uma classificação mais específica para as doenças caracterizadas pela apresentação clínica observada por Mikulicz. Eles sugeriram que apenas as condições acompanhadas de inflamação crônica deveriam ser descritas como doenças de Mikulicz, delimitando assim um grupo clínico mais preciso dentro desse espectro (BALINT *et al.*, 2023).

Em 1929, o médico Henrik Sjögren, de origem sueca, cuja área de especialização era a oftalmologia, avaliou uma paciente de 50 anos que manifestava uma intensa sensação de ressecamento nos olhos, apresentando diminuição da lacrimação e boca seca. Complementarmente, ela também relatava desconforto e rigidez nas extremidades das mãos e nos pés. Em 1933, Henrik em um importante avanço científico, contribuiu com informações adicionais sobre a síndrome, publicando uma série de casos na revista *Acta Ophthalmol* intitulada "Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca" com a participação de 19 pacientes, todas mulheres de meia idade, com 13 desses casos apresentando sinais clínicos de artrite. Além

disso, observou-se a descrição de pacientes com sintomas característicos da ceratoconjuntivite seca, como olhos secos, sensação de areia ou queimação nos olhos, vermelhidão e irritação ocular. O autor concluiu, que essa alteração local ocular, fazia parte de uma desordem mais generalizada e complexa, Henrik também discutiu a correlação entre a ceratoconjuntivite seca e a xerostomia (BRUYN; WONG, 2022; SHEARN, 1972; SJÖGREN, 1933). Esses sintomas de ressecamento foram reconhecidos inicialmente como a síndrome sicca, a qual recebeu posteriormente o nome formal de SS (BALINT *et al.*, 2023; YANG *et al.*, 2018). Os estudos de Henrik Sjögren, e de outros autores, foram essenciais para a expansão e aprofundamento do conhecimento científico da doença autoimune de estudo.

2.1.2 Doença autoimune (DA)

A SS, devido às suas características, é amplamente fundamentada na literatura como doença autoimune (DA) (SACCUCCI *et al.*, 2018). As DA afetam aproximadamente 7,6 a 9,4% da população mundial, além disso, ao longo dos últimos 30 anos tem se aumentado a vigilância e detecção dessas doenças, contribuindo significativamente para o seu diagnóstico (GAWALKO *et al.*, 2020). As DA caracterizam-se por um desequilíbrio no sistema imunológico em distinguir o que é próprio do organismo, do que é externo levando a uma superativação de células do sistema imune, que podem produzir autoanticorpos além de promoverem ativação contínua de citocinas inflamatórias contra células, tecidos e órgãos, causando danos em diferentes locais. Desta forma, por poder acometer muitas partes do corpo, pode apresentar diferentes tipos de sintomas e manifestações clínicas, o que torna o seu diagnóstico, muitas vezes, complexo e tardio (RICHARD-EAGLIN; SMALLHEER, 2018).

Aproximadamente 75% das pessoas afetadas pelas DA são mulheres, apresentando o início da doença usualmente nas idades de 14 a 44 anos. Seguramente, existem diversas DA, dentre elas estão incluídas a tireoidite de Hashimoto, doença de Gravis, psoríase lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e evidentemente a SS (CHAUHAN; RAINA; NANDI, 2019; RICHARD-EAGLIN; SMALLHEER, 2018). A SS pode ocorrer em associação com a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistêmico ou a esclerodermia sistêmica (BALDINI *et*

al., 2012; BOWMAN, 2018; PILLEMER *et al.*, 2001), sendo muitas vezes difícil de saber o que iniciou primariamente ou secundariamente.

A maioria das DA, englobando a SS, estão relacionadas à produção de autoanticorpos direcionados contra proteínas do próprio organismo (FAYYAZ; KURIEN; SCOFIELD, 2016). Os exames sorológicos para detecção de autoanticorpos, são comumente utilizados para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento destes pacientes. Estes exames estão entre os critérios de classificação diagnóstica de uma série de DA, sendo a presença de autoanticorpos específicos, parâmetro fundamental para a identificação das mesmas (CHAUHAN; RAINA; NANDI, 2019; DAMOISEAUX *et al.*, 2015). A detecção positiva dos exames de autoanticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La, principalmente do anti-SSA/Ro, representa um dos critérios diagnósticos de maior peso no diagnóstico da SS (SHIBOSKI *et al.*, 2017).

2.1.3 Características gerais

A SS é uma doença crônica, autoimune e inflamatória de etiologia desconhecida, provocando agravos principalmente nas glândulas salivares e lacrimais, acarretando posteriormente em sintomas clássicos referentes à síndrome, como sensação de boca seca (xerostomia) e ressecamento ocular (xeroftalmia). Ademais, a SS é capaz de afetar quase todo o organismo, sendo considerada uma desordem multisistêmica, podendo causar sintomas de ressecamento em outras superfícies mucosas, como vias respiratórias, trato digestivo e nas mulheres o ressecamento da mucosa vaginal. A desordem também exerce um efeito negativo nas atividades diárias dos pacientes, devido à alta incidência de fadiga, depressão, ansiedade e diminuição da capacidade física, impactando em sua qualidade de vida (BJORDAL *et al.*, 2020; NEGRINI *et al.*, 2022). Outra característica muito frequente na SS é o aumento das glândulas salivares maiores (SHEARN, 1972), em especial o aumento da glândula parótida.

Apesar dos sintomas conhecidos como Sicca serem os mais característicos, alguns pacientes diagnosticados com SS, principalmente os mais jovens, podem apresentar outros sintomas relativos à desordem, como aspectos iniciais da síndrome, porém, sem apresentar o clássico ressecamento, e esta circunstância

representa um desafio diagnóstico. Um exemplo seria o inchaço das glândulas parótidas e submandibulares, e a presença do fenômeno de Raynaud, uma alteração da circulação sanguínea que também pode estar relacionada com a síndrome. Esses pacientes manifestam os sintomas de ressecamento anos depois, o que motiva a investigação da SS pelos médicos. Eventualmente, esses pacientes atendem aos critérios diagnósticos estabelecidos, confirmando a Síndrome (GOULES *et al.*, 2020).

2.1.4 Características epidemiológicas

Com uma incidência geral de aproximadamente 7 por 100.000 habitantes afetados ao ano e uma prevalência de 43 por 100.000, a SS é uma condição relevante, ainda que não tão comum. (ŚWIECKA *et al.*, 2022). A população asiática é a mais afetada pela SS, com uma incidência média de 6 a 11,8 pessoas diagnosticadas por ano a cada 100.000 habitantes, seguida pela população Europeia com uma média de 3,9 a 5,3. Em um estudo populacional realizado no Brasil, foi observado que a SS tinha uma prevalência de 0,17% (VALIM *et al.*, 2013). As pessoas mais afetadas pela síndrome são majoritariamente mulheres de meia idade (comparada a população masculina, temos uma proporção média de 9:1), com idades entre 51,6 e 62 anos, entretanto, a Síndrome pode afetar qualquer idade. Além disso, a proporção de mulheres para homens foi mais elevada na população de origem asiática (27:1) e mais baixa em pacientes de origem negra/afro-americana (7:1) (NEGRINI *et al.*, 2022; QIN *et al.*, 2015).

2.1.5 Patogênese

A SS é uma doença que, apesar de extensivamente estudada, ainda não teve sua patogênese totalmente esclarecida. Nos últimos dois anos, surgiram informações atualizadas sobre a patogênese da síndrome, confirmando que os principais elementos envolvidos são a ativação insistente do interferon (IFN) tipo I, em conjunto com as células B e T autorreativas e os autoanticorpos relacionados à Doença. Além disso, alterações genéticas e epigenéticas têm sido descritas como

possíveis desencadeadores da desordem. A metilação do DNA, é a alteração epigenética mais estudada na SS (CAFARO *et al.*, 2021). Outros estudos mostraram uma associação genética, uma vez que cerca de um terço dos pacientes com SS apresentam um parente com outra desordem do tecido conjuntivo, sendo essa associação mais frequente em gêmeos. Também são relatadas associações entre a SS e certos antígenos leucocitários humanos (HLA), além disso, fatores externos, como agentes virais, podem ser responsáveis pelo desencadeamento da doença. O vírus Epstein-Barr (EBV) foi encontrado em biópsias de glândulas lacrimais, bem como em amostras de saliva e glândulas salivares de pacientes com SS (NEGRINI *et al.*, 2022). Em um estudo recente, foi relatada a possibilidade de uma associação entre o vírus da COVID-19 e a etiopatogênese da SS, devido ao aumento na incidência de DA após a pandemia (FELIX *et al.*, 2023).

2.1.6 Linfoma

As DA como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e a SS estão associadas a um risco aumentado de neoplasias, como os linfomas, sendo a SS a de maior incidência neste tipo de câncer (18,8%) (ZINTZARAS; VOULGARELIS; MOUTSOPOULOS, 2005). Os pacientes portadores de SS apresentam um risco significativamente ampliado de aproximadamente 14 vezes mais chance de desenvolver linfomas em comparação com a população em geral (LIANG *et al.*, 2014). Quadros de aumentos persistentes das glândulas salivares maiores devem receber a devida importância como uma investigação mais minuciosa, geralmente realizando-se exames de imagem como a ultrassonografia ou a ressonância magnética, e uma possível biópsia (BOWMAN, 2018; MANFRÈ *et al.*, 2021).

Entre os pacientes com SS, diferentes fatores de risco têm sido associados a uma maior suscetibilidade para desenvolver linfomas. Além do inchaço persistente das glândulas salivares maiores, outros principais fatores clínicos preditivos são as linfadenopatias e púrpura palpável. Os linfomas mais comumente associados à SS são tradicionalmente linfomas de células B de baixo grau não Hodgkin (LNH), em especial o linfoma dos tecidos linfoides associado às mucosas (MALT) (MARIETTE; CRISWELL, 2018; NEGRINI *et al.*, 2022).

Os pacientes com SS não apresentam um risco aumentado de mortalidade em comparação com a população em geral, a menos que desenvolvam doenças linfoproliferativas, como o linfoma, o que aumenta o risco de mortalidade (THEANDER; MANTHORPE; JACOBSSON, 2004). Portanto, além da SS apresentar desafios no diagnóstico, devido ao seu envolvimento de vários órgãos e sintomas variados, impactando a qualidade de vida do paciente, apresenta ainda um risco aumentado de linfomas, diante disso, a avaliação cuidadosa dos sintomas e a análise dos critérios diagnósticos da síndrome são fundamentais para um tratamento e acompanhamento precoce.

2.1.7 Critérios diagnósticos

O conhecimento dos critérios diagnósticos da SS é relevante para os profissionais de saúde. No decorrer dos anos, houve vários sistemas de classificação com o objetivo de proporcionar melhor definição e assistência aos profissionais de saúde na identificação da SS (LE GOFF *et al.*, 2017). Em 2002 a “*American-European Consensus Group (AECG)*” atualizou o critério criado e validado pela mesma entre 1989 e 1996 (VITALI *et al.*, 2002), e um outro critério, a partir de um estudo coorte, foi criado em 2012 pelo “*American College of Rheumatology (ACR)*” (SHIBOSKI *et al.*, 2012). Pelo fato de existirem diversos critérios diagnósticos, visando promover a padronização e estabelecer critérios unificados, foi desenvolvido em 2016 utilizando diretrizes do ACR e da “*European League Against Rheumatism (EULAR)*” um novo critério diagnóstico (SHIBOSKI *et al.*, 2017).

A classificação de 2002 incorporava como critérios diagnósticos sintomas oculares e orais (VITALI *et al.*, 2002), enquanto a classificação de 2016 optou por retirá-los por achar que esses sintomas seriam apenas pré requisitos a serem incluídos nas perguntas iniciais feitas pelos profissionais de saúde para a investigação da SS. O critério de 2012 (SHIBOSKI *et al.*, 2012), levava em consideração a positividade de exames sorológicos como o fator reumatoide (FR), fator antinuclear (FAN) e o autoanticorpo anti-SSB/La que acabaram sendo excluídos do novo critério. Em estudos realizados pelo grupo para desenvolvimento do novo critério, foi demonstrado que a presença isolada dos anticorpos anti-SSB/La

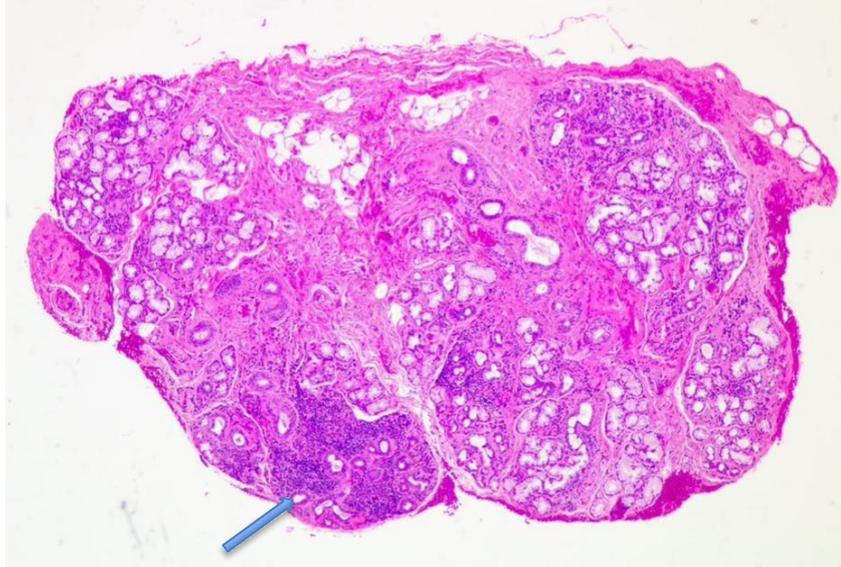
positivas, em conjunto com o anti-SSA/Ro negativos, não apresentavam associações significativas com o diagnóstico da SS; o anti-SSB/La positivo somente tinha relevância diagnóstica quando associado ao anti-SSA/Ro positivo, portanto, os autores optaram por excluir o anti-SSB/LA dos critérios diagnósticos. O exame de avaliação do fluxo salivar (sialometria), que havia sido incluído no critério da AECG e posteriormente retirado no critério do ACR, foi novamente incorporado (SHIBOSKI *et al.*, 2017).

Na nova classificação ACR/EULAR 2016 para a SS cinco exames são realizados (biópsia de glândulas salivares labiais, exame sorológico Anti-SSA/Ro, sialometria por fluxo salivar não estimulado e testes oculares). Se o paciente alcançar uma nota ≥ 4 , levando em consideração os pesos atribuídos a cada um dos critérios relatados, indica que o indivíduo possui diagnóstico de SS. A seguir, cada um dos critérios estabelecidos nos resultados de cada exame será abordado individualmente, fornecendo uma análise detalhada dos aspectos relevantes..

2.1.7.1 Biópsia das glândulas salivares

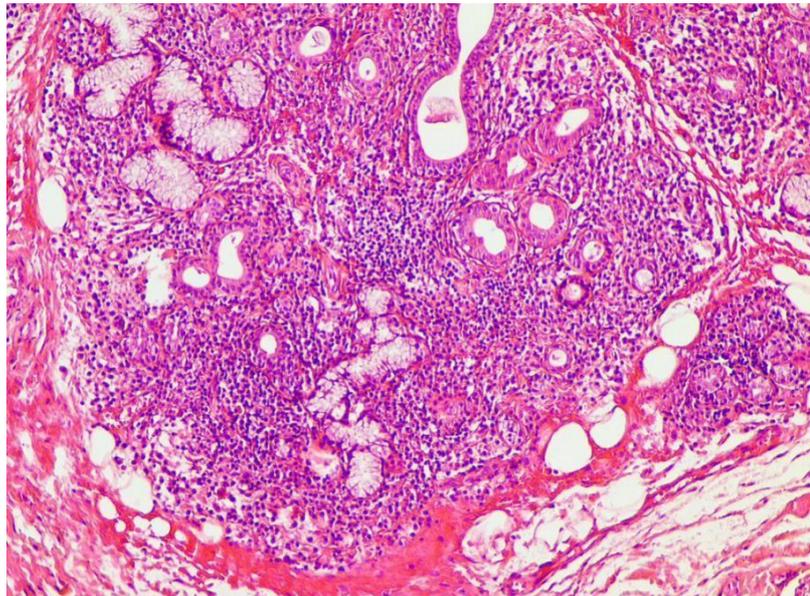
As biópsias de glândulas salivares são realizadas na região de mucosa labial. Este exame apresenta uma sensibilidade e especificidade acima de 80%, e ainda continua sendo objeto de pesquisa por conta do seu potencial de ser um biomarcador. Na análise histopatológica, para que a biópsia seja considerada positiva, é necessário que o índice de agregados inflamatórios, conhecido como *focus score* (FS), alcance um valor ≥ 1 . O FS é considerado ≥ 1 quando existe a presença de aglomerados densos, designados por focos, contendo um mínimo de 50 células mononucleares (principalmente linfócitos) em uma área de 4 mm² de glândula. Estas células mononucleares exibem uma distribuição periductal ou perivascular. Para uma avaliação precisa e um diagnóstico adequado do exame histológico é recomendado que sejam coletadas pelo menos 4 glândulas menores, ou 6 glândulas, se elas forem de pequenas dimensões. Além disso, a área das seções das glândulas examinadas deve ser de no mínimo 8 mm². (Fisher *et al.*, 2017; Bjordal *et al.*, 2020). Essas características podem ser observadas nas figuras abaixo.

Figura 1 - Glândulas salivares menores exibindo ductos e ácinos seromucosos com presença de foco inflamatório contendo mais de 50 linfócitos, bem como áreas de atrofia acinar e fibrose. Hematoxilina-eosina 50x



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 2 - Glândulas salivares menores exibindo ductos e ácinos seromucosos com presença de foco inflamatório contendo mais de 50 linfócitos, bem como áreas de atrofia acinar e fibrose. Hematoxilina-eosina 200x.



Fonte: Do autor, 2023.

2.1.7.2 Exames sorológicos

O aparecimento de autoanticorpos circulantes específicos é característico da SS. Cientes desse critério, exames de sangue que investigue a presença de autoanticorpos específicos irão auxiliar no processo diagnóstico. Entre 50 a 70% dos pacientes com SS irão expressar esses autoanticorpos (FAYYAZ; KURIEN; SCOFIELD, 2016). O anti-SSA/Ro é o exame preconizado segundo a nova classificação (SHIBOSKI *et al.*, 2017).

2.1.7.3 Testes oculares

Testes oculares para pacientes que relatam sintomas de ressecamento podem ser realizados para confirmação de olho seco. Existem três testes que podem ser realizados.

O teste de Schimer é o primeiro deles, é realizado a partir de uma tira de papel de filtro especial Whatman, com um comprimento de 35 mm e uma largura de 5mm, que é inserida na região de margem da pálpebra inferior (WRÓBEL-DUDZIŃSKA *et al.*, 2021). O teste é considerado positivo para SS pela classificação de 2016, se o filtro tiver um umedecimento ≤ 5 mm durante um período de 5 minutos de realização do teste (SHIBOSKI *et al.*, 2017).

No ano de 2010, foi criado pela “*Sjögren’s International Collaborative Clinical Alliance (SICCA)*” o score padronizado que se relaciona com a coloração ocular chamado “*Ocular Staining Score (OSS)*” em que são utilizados diferentes corantes. O corante verde de lisamina é aplicado na conjuntiva ocular e o corante fluoresceína na região de córnea, e com base nas alterações observadas são dadas graduações dependendo do tipo de irritação observada (WHITCHER *et al.*, 2010). O teste é considerado positivo, se as graduações forem ≥ 5 em pelo menos um olho. Existe também um outro teste de coloração relatado na nova classificação chamado van Bijsterveld, que é considerado positivo com graduações ≥ 4 (SHIBOSKI *et al.*, 2017).

2.1.7.4 Fluxo salivar não estimulado (FSNE)

Sintomas secos como xerostomia e hipossalivação são requisitos clássicos da SS. Para avaliação do fluxo salivar não estimulado (FSNE), o paciente deve ser advertido de não ingerir comida, bebida (incluindo água), a não fumar ou mascar

chicletes uma hora antes do teste, para não alterar o fluxo salivar e, conseqüentemente, alterar os resultados do mesmo. O exame é realizado com o auxílio de um recipiente utilizado para a coleta de saliva (NAVAZESH; KUMAR, 2008). Pacientes com um FSNE $\leq 0,1$ mililitro/minuto, são classificados com hipossalivação (SHIBOSKI *et al.*, 2017).

2.1.7.5 Pesos e critérios

Apesar de existirem cinco critérios importantes para a SS, alguns critérios possuem um maior peso como demonstrado no quadro abaixo.

Quadro 1 - Nova classificação ACR/EULAR 2016 para a SS

Teste	Peso
Biopsia labial - Índice <i>focus score</i> ≥ 1	3
Anti-SSA/Ro positivo	3
Fluxo salivar não estimulado ($\leq 0,1$ ml/min)	1
OSS ≥ 5 ou van Bijsterveld ≥ 4 (em pelo menos um olho)	1
Teste Schirmer (≤ 5 mm / 5 minutos)	1

Fonte: SHIBOSKI *et al.*, p.42.

A biópsia de glândulas salivares e o exame sorológico anti-SSA/Ro, quando positivos, possuem os maiores pesos dos critérios diagnósticos, sendo atribuídos 3 pontos para cada um. E os demais critérios quando positivos são pontuados com 1 ponto. Para atingir o critério de SS a pontuação mínima atingida deve ser igual a 4.

2.1.8 Tratamento

O principal objetivo do tratamento da desordem é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, diminuindo os sintomas secos e fadiga. Devido ao ressecamento oral, que predispõe os pacientes a um risco aumentado de cárie, a prescrição do flúor é recomendada. Além disso, por causar xeroftalmia, diversos colírios estão disponíveis para tratamento de secura ocular (CAFARO *et al.*, 2021). O uso de

pilocarpina e saliva artificial também são utilizados para tratamento de xerostomia (CIFUENTES; DEL BARRIO-DÍAZ; VERA-KELLET, 2018). Atualmente, vários medicamentos biológicos têm sido desenvolvidos e estão sendo investigados para tratamento da SS, o rituximabe tem sido o mais frequentemente utilizado. Imunossupressores e glicocorticóides são frequentemente utilizados em pacientes com inchaço das glândulas salivares maiores, linfadenopatia, artrite, citopenias autoimunes, hepatite autoimune, entre outros sintomas (CAFARO *et al.*, 2019). A hidroxicloroquina, o metotrexato e a leflunomida são comumente utilizados, especialmente em pacientes com envolvimento articular, mas ainda existem poucas evidências sobre sua eficácia na SS (MANFRÈ *et al.*, 2020).

2.2 Ultrassom

2.2.1 História

Quando se analisa a história do ultrassom (US), é inevitável comentar sobre o cientista italiano Lazzaro Spallanzani, que foi o pioneiro a demonstrar a importância da reflexão do eco ao evidenciar que os ecos refletidos permitiam a orientação dos morcegos. Essa característica essencial do eco é fundamental para a compreensão do US (SINGH; GOYAL, 2007). Em 1880, dois irmãos Pierre e Jacques Curie, realizaram uma descoberta crucial para o desenvolvimento do exame de imagem que hoje conhecemos, eles descobriram o efeito piezelétrico. Atualmente, cristais piezelétricos são um dos elementos dos transdutores ultrassônicos contemporâneos. Contudo, devido ao pouco desenvolvimento eletrônico da época, o potencial deste efeito não foi totalmente explorado. Com o passar dos anos houve várias descobertas que possibilitariam o desenvolvimento do US, um exemplo notável foi o sonar que mapeava o oceano a partir de ondas sonoras. Os estudos sobre o sonar ganharam significativo interesse no ano de 1912, após comoção popular pelo naufrágio do Titanic que afundou após colidir com um iceberg. (NEWMAN; ROZYCKI, 1998).

O desenvolvimento e uso do sonar acelerou-se durante a primeira guerra mundial, somente anos depois é que essa tecnologia foi incorporada na área da saúde (MOORE; COPEL, 2011). A ultrassonografia foi utilizada pela primeira vez de

forma diagnóstica em 1947, pelo médico psiquiatra e neurologista Karl Theodore Dussik, que além de clínico, também conduzia pesquisas para estabelecer diagnósticos com ondas ultrassônicas. Dussik e seu irmão foram capazes de construir um equipamento que evidencia informações importantes para a detecção de tumores cerebrais (NEWMAN; ROZYCKI, 1998; SHAMPO; KYLE, 1995).

No contexto atual, o ultrassom é amplamente utilizado em várias especialidades médicas para uma diversidade de finalidades. Esse exame de imagem também é utilizado em contextos emergenciais como auxílio diagnóstico, devido a sua portabilidade e fácil acesso, podendo guiar procedimentos (MOORE; COPEL, 2011; RUSSELL; CRAWFORD, 2013). Ademais, o US também é bastante estudado em diversas áreas da odontologia, desde odontologia restaurativa até disfunção temporomandibular, e houve um crescimento dos estudos relacionados à estomatopatologia (ELBARBARY *et al.*, 2022).

2.2.2 Formação da imagem de US

Para adquirir um conhecimento mais aprofundado sobre o US, é essencial compreender o seu funcionamento. Os aparelhos ultrassonográficos possuem diversas sondas, a parte superior da sonda ultrassônica que entra em contato com o paciente é constituída de cristais piezoelétricos, um material feito de quartzo ou material composto, que tem a capacidade de gerar uma onda sonora quando uma corrente elétrica é aplicada. Quando a onda sonora entra em contato com o tecido, ela retorna, e o material por sua vez, gera uma corrente elétrica. Dessa forma, o cristal tanto transmite quanto recebe o som, e o som captado é utilizado para formar uma imagem (RUSSELL; CRAWFORD, 2013).

A diferenciação de coloração da imagem captada é determinada pela ecogenicidade. A ecogenicidade compreende a habilidade do tecido de refletir ou transmitir ondas de US em relação aos tecidos circundantes. As estruturas, com base na ecogenicidade, podem ser caracterizadas como hipoecoica (imagem branca), hiperecoica (imagem cinza) e anecoica (imagem preta). (IHNATSENKA; BOEZAART, 2010)

2.2.3 Avaliação das glândulas salivares maiores

O US é amplamente reconhecido na literatura para avaliação de anormalidades nas glândulas salivares maiores, e em muitos casos este método é considerado o exame de imagem preferencial utilizado como auxílio diagnóstico (GRITZMANN, 1989). Com o aprimoramento dos equipamentos e a disponibilidade de transdutores de alta frequência, o US permite imagens não apenas no modo B (visualização em escalas de cinza), mas também no modo color Doppler, que destaca o fluxo vascular da região aperfeiçoando o US no diagnóstico de alterações nas glândulas salivares (BRUNETON; MOUROU, 1993). A região de parótida é a mais frequentemente acometida por lesões. Tumores benignos como o adenoma pleomórfico, e tumores malignos como o carcinoma mucoepidermoide e o linfoma, são frequentemente encontrados em regiões de glândulas salivares pelo auxílio do US, quando há suspeita desses tumores por parte dos profissionais de saúde. Além disso, o doppler ampara na observação de possível hipervascularização dos tumores (BRADLEY; DURHAM; LANCER, 2000).

Doenças inflamatórias também podem ser visualizadas no US. As sialoadenites inespecíficas, que causam aumento das glândulas parótidas, conhecido como parotidites, são umas das principais condições de análise. Ademais, os pacientes submetidos à radioterapia podem ter sialoadenite induzida por radiação, e o exame de imagem auxilia no diagnóstico. Pacientes com SS também tem suas glândulas salivares analisadas por meio deste exame de imagem, devido a inflamação causada na região pela síndrome (GRITZMANN, 1989).

2.2.4 Avaliação de US das glândulas salivares dos pacientes com SS

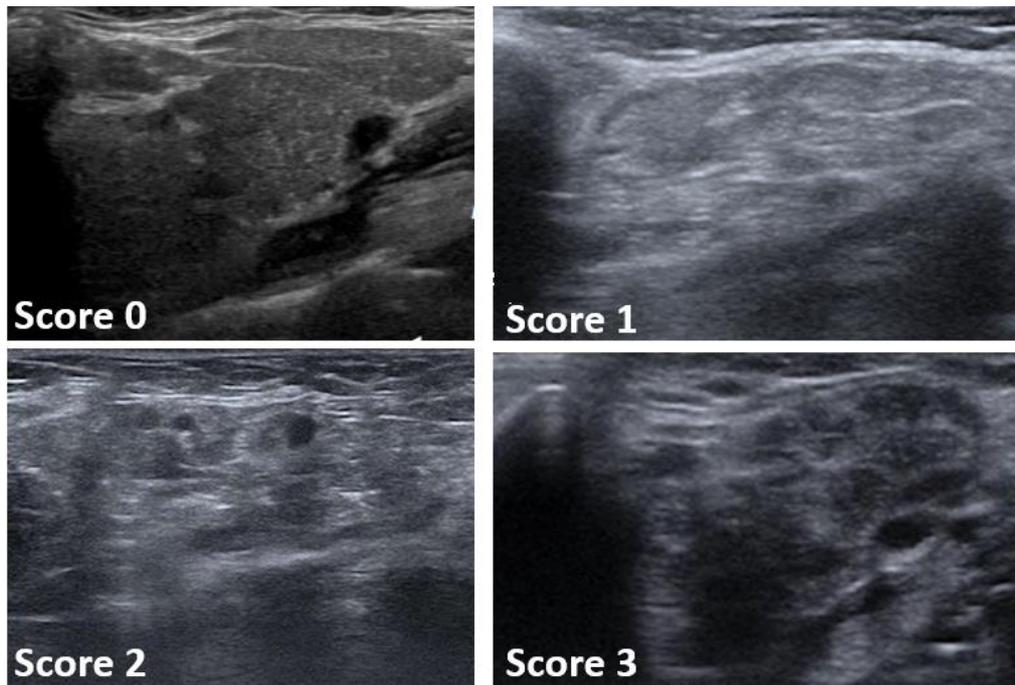
O diagnóstico da SS depende da realização de uma variedade de exames, dentre eles testes que avaliam a disfunção salivar, uma vez que a síndrome pode afetar as glândulas salivares (LE GOFF *et al.*, 2017; SHIBOSKI *et al.*, 2017; VITALI *et al.*, 2002). Essa alteração do fluxo salivar ocorre pela infiltração linfocítica e subsequente destruição das glândulas exócrinas, principalmente as glândulas salivares, resultando em hipossalivação (BUKHARI *et al.*, 2021). Existem três glândulas salivares principais, são elas a glândula parótida, submandibular e

sublingual, e todas elas podem ser afetadas por esse tipo de inflamação provocada pela desordem que pode causar destruição do parênquima glandular (BARBOSA-COBOS *et al.*, 2022).

Nos últimos 10 anos o US tem sido amplamente estudado como ferramenta diagnóstica no campo da reumatologia. Entretanto, o US ainda não é considerado como um critério diagnóstico segundo a classificação de 2016 ACR/EULAR, possivelmente pela falta de avaliação em pacientes acometidos por ressecamento de diferentes origens (AL TABAA *et al.*, 2021). O US apresenta uma variedade de benefícios por ser um método não invasivo que permite a visualização direta das glândulas salivares maiores, tendo baixo custo, de fácil utilização e com emissão de radiação não ionizante, tornando-o um método mais seguro se comparado a outros exames de imagem (LUCIANO *et al.*, 2018; TZIOUFAS; MOUTSOPOULOS, 2008).

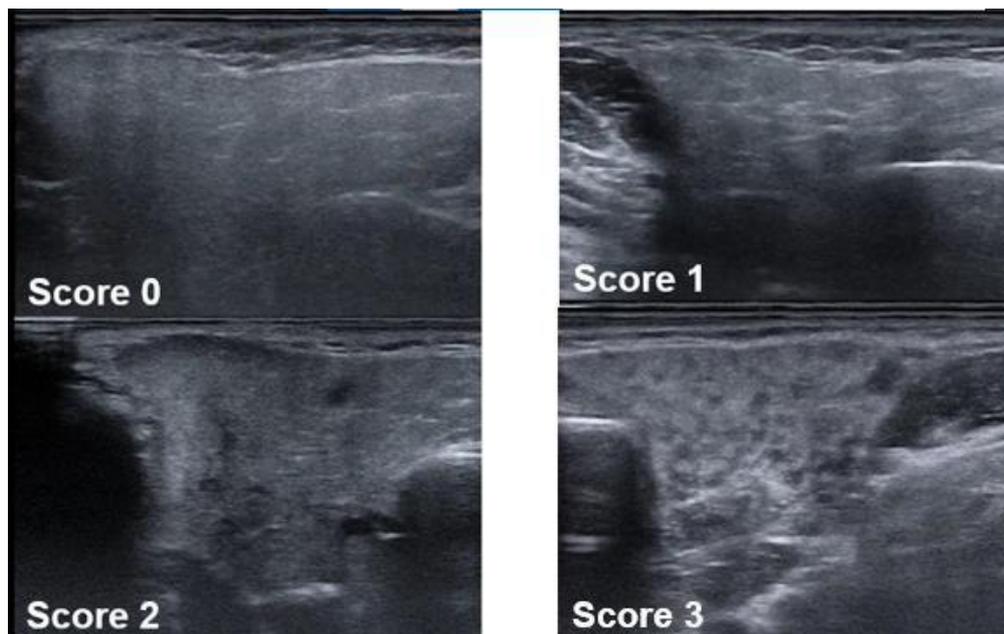
Diversos estudos surgiram abordando a avaliação das glândulas salivares. Para facilitar o uso do US no diagnóstico e monitoramento da SS na avaliação de rotina e em ensaios clínicos, o grupo de trabalho “*Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Ultrasound Working Group*”, desenvolveu e validou um sistema de pontuação semi-quantitativo consensual baseado em tons da escala de cinza (modo B) (FINZEL *et al.*, 2020; JOUSSE-JOULIN *et al.*, 2019). O exame de imagem baseado no sistema de score OMERACT avalia mudanças na homogeneidade do parênquima glandular, classificando as alterações em scores que variam de 0 a 3 (ROBIN *et al.*, 2021; FANA *et al.*, 2021), como demonstrado nas figuras abaixo.

Figura 3 - Sistema de pontuação OMERACT modo B na região submandibular



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 4 - Sistema de pontuação OMERACT modo B na região de parótida



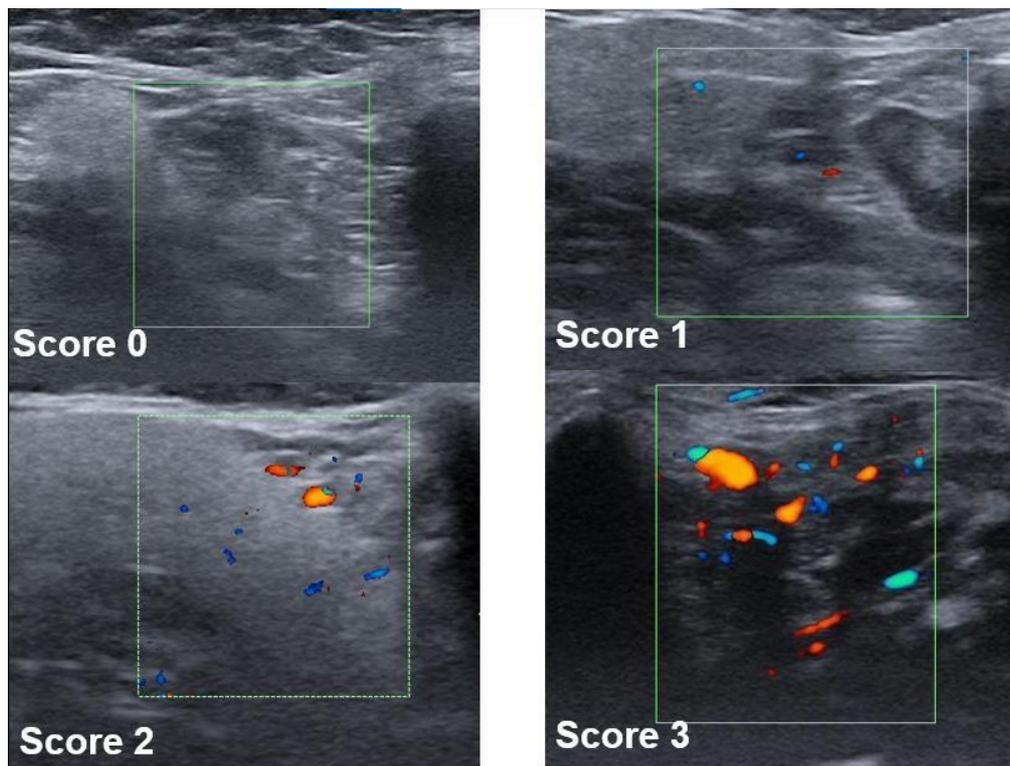
Fonte: Do autor, 2023.

As Figuras 3 e 4 representam imagens de US modo B das glândulas submandibulares e parótidas de pacientes com SS, mostrando a alteração de homogeneidade pontuada de acordo com o sistema de pontuação proposto: score 0, Parênquima normal (sem alteração); score 1, Alteração mínima: leve

heterogeneidade, sem áreas anecoicas/hipoecoicas; score 2, Alteração moderada: heterogeneidade moderada com áreas anecoicas/hipoecoicas focais; score 3, Alteração severa: com áreas anecoicas ocupando toda a superfície da glândula.

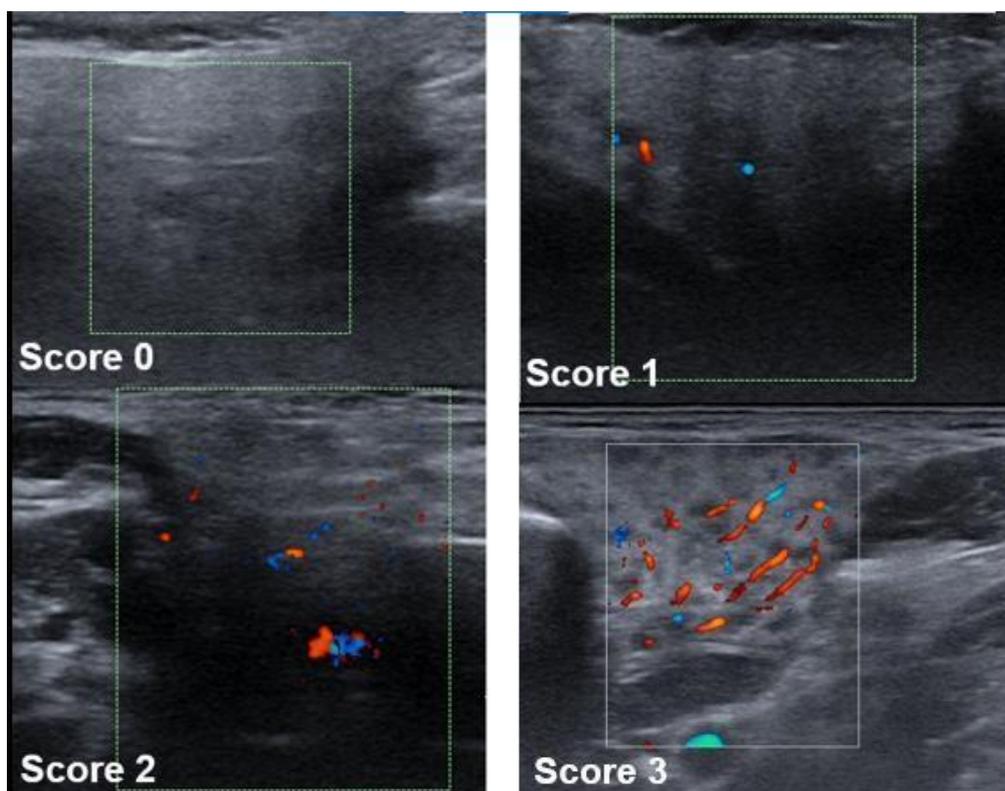
A utilização da modalidade *color Doppler* também tem sido objeto de pesquisa. Ela permite a avaliação de vascularização das glândulas salivares e, portanto, da atividade inflamatória presente nelas. Como resultado, foi validado um novo sistema de pontuação OMERACT baseado na vascularização das glândulas salivares, com scores variando de 0 a 3 (HOCEVAR *et al.*, 2021), como demonstrado na imagem.

Figura 5 - Sistema de pontuação OMERACT *color Doppler* na região submandibular



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 6 - Sistema de pontuação OMERACT *color Doppler* na região de parótida



Fonte: Do autor, 2023.

As Figuras 5 e 6 representam imagens de US com *color Doppler* das glândulas submandibulares e parótidas em pacientes com SS, mostrando a vascularização glandular pontuada de acordo com o sistema de pontuação proposto: score 0, nenhum sinal vascular visível (sem alteração); score 1, sinais vasculares focais dispersos (alteração leve); score 2, sinais vasculares difusos detectados em <50% da glândula (alteração moderada); score 3, sinais vasculares difusos em >50% do parênquima glandular (alteração severa).

A avaliação OMERACT das glândulas salivares por meio do *color Doppler*, deve ser usada de forma complementar ao modo B. Uma observação importante no sistema OMERACT é que as glândulas sublinguais ainda não são avaliadas devido ao seu tamanho menor e à dificuldade de análise. (HOCEVAR *et al.*, 2021).

Embora o US ainda não seja considerado um critério diagnóstico pela classificação ACR/EULAR de 2016, alguns autores acreditam que ela possa ser incorporada em uma próxima atualização (ROBIN *et al.*, 2021; FANA *et al.*, 2021). Essa incorporação poderia viabilizar a classificação de pacientes como portadores da SS em determinados casos, eliminando a necessidade de procedimentos

invasivos, como a biópsia. (FANA *et al.*, 2021). Nos últimos anos o US vem sendo bastante estudado como ferramenta auxiliar no diagnóstico, classificação e monitoramento da SS, pacientes com suspeita clínica de SS atendidos no ambulatório do HC/UFMG, assim como em outros centros de referência da doença no Brasil, têm recebido pouca exploração do uso do US durante o atendimento, por questões referentes ao custo e disponibilidade do exame, não sendo, portanto, esses achados incorporados de forma frequente às demais características clínicas, sorológicas e microscópicas na avaliação da maior parte dos pacientes. Diante disso, visando melhor caracterizar os pacientes com SS ou os Sicca não-SS atendidos no HC/UFMG, este estudo tem como objetivo avaliar as características ultrassonográficas dos pacientes com SS e dos pacientes Sicca não-SS, e a associação destas com parâmetros clínicos, sorológicos e microscópicos. E os resultados deste estudo podem contribuir para que um novo fluxo de atendimento dos pacientes com SS no HC/UFMG possa ser considerado.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar as características ultrassonográficas e a associação destas com parâmetros clinicopatológicos em pacientes com SS (grupo SS), e em pacientes com secura bucal que não preencheram os critérios de classificação da ACR/EULAR, 2016 (grupo Sicca não-SS).

3.2 Objetivos específicos

- Descrever e comparar a frequência e distribuição dos scores obtidos no US no modo B e *color Doppler* nos grupos SS e Sicca não-SS.
- Comparar a frequência dos achados clínicos, sorológicos e microscópicos nos grupos SS e Sicca não-SS.
- Verificar a associação dos achados do US com os parâmetros clínicos, sorológicos e microscópicos.

4 METODOLOGIA

4.1 Submissão ao comitê de ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) sob o número CAAE: 88887.649873/2021-00 (ANEXO A).

4.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal/observacional, com a análise descritiva e associativa dos dados de pacientes com SS e pacientes com sintomas de secura bucal que não receberam um diagnóstico de SS e não preencheram os critérios de classificação da ACR/EULAR de 2016. Foram coletados os dados demográficos, clínicos, sorológicos e microscópicos, de pacientes atendidos entre o período de 2022 e 2023/1, bem como todos foram submetidos à avaliação ultrassonográfica das glândulas salivares maiores. Todos os dados coletados foram descritos e associados entre os dois grupos de pacientes. Os achados ultrassonográficos com o auxílio dos critérios de avaliação OMERACT foram associados às demais características clinicopatológicas investigadas.

4.3 Amostra do estudo

Para realização do estudo, foi selecionada uma amostra de conveniência com pacientes diagnosticados com SS (grupo SS) e pacientes com sintomas de secura bucal que não receberam um diagnóstico de SS e/ou não preencheram os critérios de classificação da ACR/EULAR de 2016 (grupo Sicca não-SS, atendidos no HC/UFMG no período de um ano e seis meses. Durante esse período, o US foi realizado em adição aos métodos de investigação clínica rotineiras, como forma de facilitar o diagnóstico de pacientes em investigação para SS e monitorar os pacientes com SS em tratamento.

Foi selecionada uma amostra total de 40 pacientes, sendo 20 pacientes diagnosticados com SS (grupo SS), e outros 20 pacientes que, apesar de apresentarem sintomas secos, não preenchem os critérios para o diagnóstico de SS (grupo Sicca não-SS).

4.4 Critérios de inclusão

Foram selecionados pacientes maiores de 18 anos que apresentaram hipossalivação e xerostomia, e que foram diagnosticados com SS ou não. Os critérios diagnósticos de SS utilizados foram os da nova classificação adotada em 2016, criada pelo consenso entre a sociedade americana e europeia de reumatologia (ACR/EULAR) (SHIBOSKI *et al.*, 2017).

4.5 Critérios de exclusão

Excluiu-se pacientes com sintomas de hipossalivação e xerostomia submetidos previamente à radioterapia em região de cabeça e pescoço, bem como pacientes em investigação ou com associação confirmada de outras DA. Pacientes que não concordaram em realizar o exame ultrassonográfico foram excluídos do estudo, contudo, a não concordância do paciente em participar não gerou nenhum prejuízo no tratamento médico ou odontológico do mesmo.

4.6 Pareamento

Os pacientes foram pareados com base no sexo, idade e faixa de taxa de FSNE. Quando não havia um paciente com todas as informações mencionadas iguais, selecionávamos aquele que tinha pelo menos dois desses critérios iguais.

4.7 Avaliação clínica e laboratorial

Para o diagnóstico da SS, exames clínicos e laboratoriais foram realizados em pacientes que possuíam sintomas secos de acordo com os critérios já discutidos na classificação ACR/EULAR de 2016 (SHIBOSKI *et al.*, 2017). Além desses testes,

foram incluídos em nossa pesquisa os exames sorológicos FAN, FR e o anti-SSB/La que constituíram critérios diagnósticos na classificação de 2012 (SHIBOSKI *et al.*, 2012), e que já faziam parte dos exames de rotina realizados pelos reumatologistas do HC/UFMG.

Os exames de avaliação clínico-laboratorial realizados nesta pesquisa, não geraram nenhum custo adicional ao paciente, visto que já são realizados como protocolo no atendimento de SS do HC/UFMG. Esses exames foram igualmente realizados tanto nos pacientes diagnosticados com SS, como nos pacientes sem os critérios diagnósticos.

4.7.1 Biópsia de glândula salivar menor

O critério diagnóstico microscópico utilizado no estudo foi o relatado por Fisher *et al.* (2017) e listado nos critérios de Shiboski *et al.* (2017). Foram realizadas as biópsias labiais nos pacientes com sintomas secos, e as lâminas e blocos de biópsias antigas arquivadas ou enviadas aos laboratórios de patologia da faculdade de odontologia e da faculdade de medicina da UFMG, foram recuperados e o diagnóstico revisado por duas patologistas (T.A.S; S.F.S) com base nos novos critérios acima.

4.7.2 Fluxo salivar não estimulado / Sialometria

Diante dos frequentes sintomas de xerostomia, foram realizados exames de sialometria para quantificar o FSNE do paciente. Foi entregue ao paciente um tubo falcon milimetrado para facilitar a quantificação da saliva. O paciente foi orientado a depositar saliva dentro do recipiente durante um período de 10 minutos. Seguindo a classificação de Shiboski *et al.* 2017, neste estudo, os pacientes com um FSNE \leq 0,1 mililitro/minuto, foram classificados com hipossalivação. Tanto os pacientes com xerostomia, que apenas tinham a sensação de boca seca não confirmada no exame, quanto aqueles com hipossalivação confirmada foram incluídos no grupo Sicca não-SS.

4.7.3 Testes oculares

Os testes de olho seco foram realizados pelos oftalmologistas e os seus respectivos resultados foram coletados nos prontuários dos pacientes. Caso um destes testes fosse positivo pelos oftalmologistas, consideramos que o paciente possuía xerofthalmia/olho seco.

4.8 Avaliação das glândulas salivares maiores por US

Como forma de aprimorar o processo de investigação diagnóstica acima, este estudo realizou nos pacientes a avaliação das glândulas salivares maiores por meio do US. O Exame foi conduzido por um profissional especialista em exames de imagem da região maxilofacial com grande experiência nos exames ultrassonográficos. Os pacientes foram avisados que não teriam nenhum custo adicional com a realização do exame.

Para realização do exame, foi utilizado o aparelho de US portátil MyLabGamma® - (Esaote – Gênova/Itália), com uso de transdutor linear (3-13MHz), pertencentes ao ambulatório bias fortes do HC-UFMG. Foram avaliadas as quatro glândulas salivares maiores (parótida e submandibular bilaterais) nos planos longitudinal e transversal, como preconizado na classificação OMERACT (FANA *et al.*, 2021; FINZEL *et al.*, 2020; HOCEVAR *et al.*, 2021). Foi solicitado aos pacientes que ficassem em uma posição mais confortável e relaxada, para se evitar distorções da imagem por conta de compressão de estruturas vitais para o exame. As imagens e vídeos ultrassonográficos das glândulas salivares foram armazenados para posterior análise.

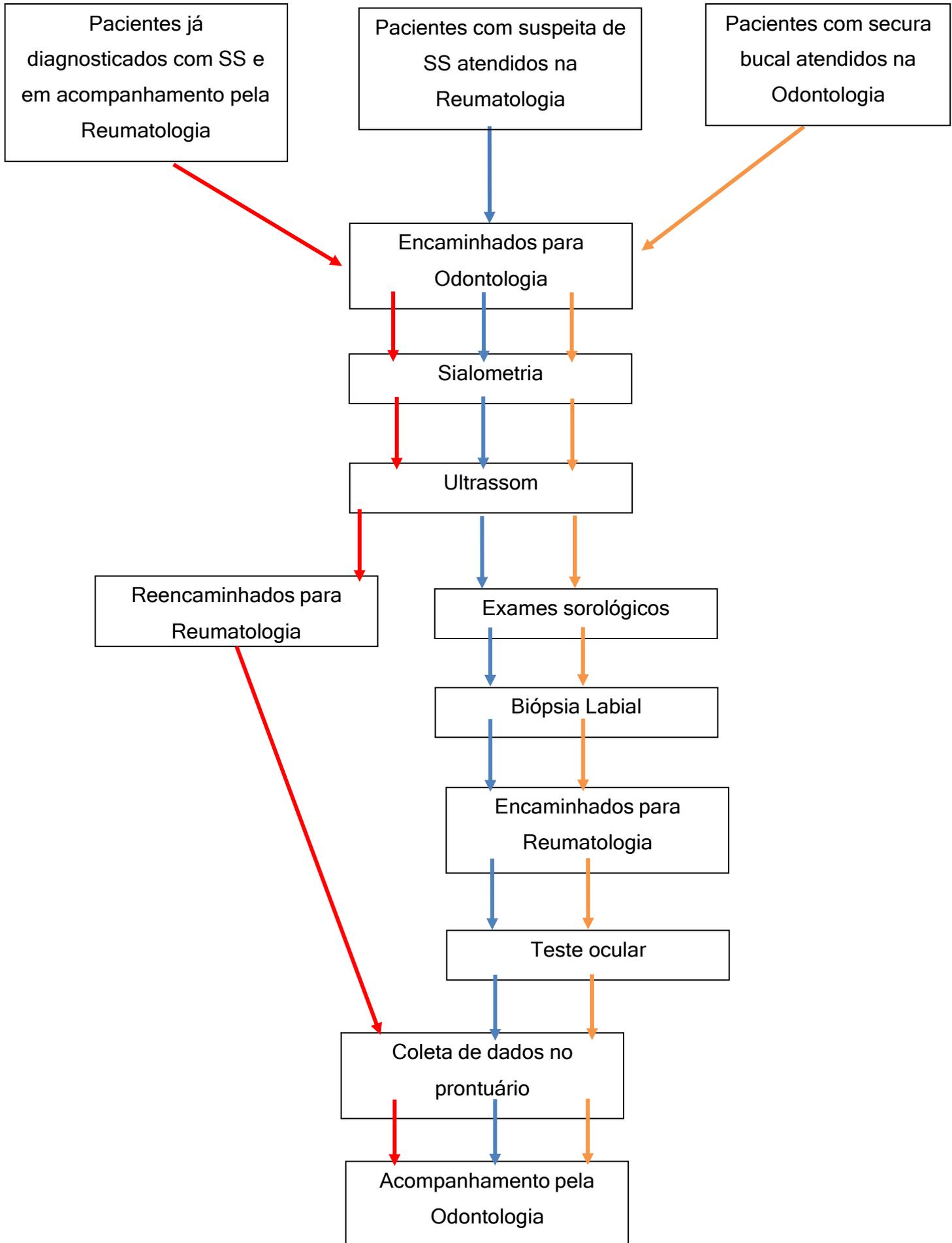
4.8.1 Interpretação das imagens

A avaliação das imagens ultrassonográficas foi realizada a partir da classificação do sistema de pontuação OMERACT. Este sistema é utilizado para avaliação ultrassonográfica das quatro glândulas salivares maiores, submandibulares e parótidas bilaterais. Esta avaliação foi realizada por dois profissionais calibrados cientes do sistema de pontuações, de forma blindada, e sem que os profissionais soubessem do diagnóstico e das características clinicopatológicas dos pacientes. Atualmente, o sistema de pontuação possui duas

modalidades distintas, a primeira intitulada modo B, avalia mudanças na homogeneidade do parênquima glandular (FANA *et al.*, 2021; FINZEL *et al.*, 2020) e a segunda modalidade descrita por Hocevar *et al.* (2021), avalia a vascularização patológica no parênquima glandular. A classificando das alterações das modalidades descritas, se da por meio de pontuações, scores que variam de 0 a 3, sendo os scores 2 e 3 atribuídos a manifestações de alterações de homogeneidade e de vascularização mais severas observadas no parênquima glandular. As glândulas, após avaliação independente, foram divididas em 3 grupos. O primeiro grupo continha as glândulas parótidas bilaterais com o pior score entre as duas glândulas, o segundo grupo continha as glândulas submandibulares bilaterais com o pior score entre as duas glândulas, e o terceiro grupo englobava a glândula com o pior resultado geral dentre todas as quatro glândulas. Este último grupo, que continha a glândula mais afetada, foi correlacionado com os demais dados coletados no estudo para observar a relação de severidade, porém, isso foi realizado apenas no modo B, que atualmente possui maior validação no acompanhamento da SS.

4.9 Fluxograma do atendimento realizado

Figura 7 - Fluxograma do atendimento



Fonte: Do autor, 2023.

4.10 Análise dos dados

Foi realizada uma análise descritiva de frequência dos dados demográficos, clínicos, sorológicos, microscópicos e do US dos pacientes. Para fins de análise comparativa dos dados, os scores do US foram dicotomizados em alterações ausente ou leve, se scores 0 ou 1 e alterações moderada ou severa, se scores 2 ou 3. Os testes qui-quadrado (Pearson), Exato de Fisher e Mann-Whitney foram efetuados a fim de avaliarmos se os grupos Sicca não-SS e SS diferem significativamente quanto às proporções desses scores; bem como se os scores 0 ou 1 e 2 ou 3 diferem significativamente com as características clínicas, sorológicas e microscópicas investigadas.

O valor de significância estabelecido foi de $p < 0.05$. As análises foram feitas no programa SPSS (versão 23.0, Armonk, NY: IBM Corp).

5 RESULTADOS

A amostra contou com um total de 40 pacientes, sendo 20 pacientes do grupo SS, e outros 20 pacientes do grupo Sicca não-SS. Os dados demográficos, clínicos e microscópicos coletados comparando os grupos Sicca não-SS e SS estão demonstrados na **Tabela 1**.

Características, demográficas, clínicas, sorológicas e microscópicas comparativa nos grupos

No que diz respeito ao sexo dos pacientes, não houve diferenças entre os grupos SS e Sicca não SS ($p>0,05$); a predominância encontrada foram de pessoas do sexo feminino, representando um total de 36 mulheres (90%), 17 no grupo Sicca não-SS (85%) e 19 no grupo SS (95%), além de um número inferior de apenas 04 homens (10%). A idade média dos dois grupos foi similar, correspondendo a uma média de 58,5 anos no grupo Sicca não-SS e 57,5 anos no grupo SS ($p>0,05$).

Quanto ao teste de sialometria para quantificação do fluxo salivar não estimulado (FSNE) não houve diferenças no resultado da sialometria entre os pacientes dos grupos Sicca não-SS e SS, os quais apresentaram valores médios semelhantes de 0,12 mL/min e 0,11 ml/min, respectivamente. Os resultados referentes aos testes de olho seco mostraram diferenças significativas entre os dois grupos, em que a maioria dos pacientes com critério positivo para olho seco foram os pacientes do grupo SS ($p<0,05$), com uma porcentagem de 94,7% representando 18 pacientes, em comparação ao grupo Sicca não-SS, em que somente 5 pacientes (41,7%) tiveram critérios positivos para olho seco.

Tabela 1 - Comparação entre os grupos considerando as características demográficas, clínicas, sorológicas e microscópicas.

	Sicca não-SS	SS	Valor de p
Sexo – N (%)			
Feminino	17 (85,0%)	19 (95,0%)	0,605 ^a
Masculino	3 (15,0%)	1 (5,0%)	
Idade (anos)			
Média ± DP	58,5 ± 12,6	57,5 ± 12,4	0,674 ^b
Mediana (Min - Max)	63,0 (31 - 79)	61,5 (28 - 74)	
Fluxo salivar (mL/min)			
Média ± DP	0,12 ± 0,06	0,11 ± 0,12	0,155 ^b
Mediana (Min - Max)	0,11 (0,04 - 0,28)	0,08 (0,00 - 0,50)	
Sialometria – N (%)			
Positiva	09 (45,0%)	12 (60,0%)	0,527 ^c
Negativa	11 (55,0%)	08 (40,0%)	
Teste olho seco* – N (%)			
Positivo	5 (41,7%)	18 (94,7%)	0,002 ^a
Negativo	7 (58,3%)	1 (5,3%)	
Anti SSA/Ro – N (%)			
Positivo	0 (0,0%)	19 (95,0%)	<0,001 ^a
Negativo	20 (100%)	1 (5,0%)	
Anti SSB/La* – N (%)			
Positivo	0 (0,0%)	9 (56,3%)	<0,001 ^a
Negativo	20 (100%)	7 (43,8%)	
FAN* – N (%)			
Positivo	4 (22,2%)	18 (90,0%)	<0,001 ^a
Negativo	14 (77,8%)	2 (10,0%)	
FR* – N (%)			
Positivo	2 (10,0%)	15 (83,3%)	<0,001 ^a
Negativo	18 (90,0%)	3 (16,7%)	
Focus score (focus/4mm²)			
Média (DP)	0,21 (0,28)	2,55 (1,69)	<0,001 ^b
Mediana (Min - Max)	0,05 (0,00 - 0,78)	2,00 (0,00 - 7,00)	
Focus score (focus/4mm²)			
Positivo (≥1)	0 (0,0%)	19 (95,0%)	<0,001 ^a
Negativo (<1)	20 (100,0%)	1 (5,0%)	

^aTeste qui-quadrado (Fisher), ^bTeste Mann-Whitney; ^cTeste qui-quadrado (Pearson); DP, desvio padrão; *Alguns dos valores coletados não estavam disponíveis nos prontuários.

Fonte: Do autor, 2023.

Em relação aos testes sorológicos realizados, os grupos Sicca não-SS e SS apresentaram diferenças significativas quanto aos resultados para os anticorpos sorológicos investigados. O grupo SS apresentou frequência significativamente maior de resultados positivos para SSA/Ro, SSB/La, FAN, FR em comparação ao grupo Sicca não-SS, o qual mostrou maior frequência de resultados negativos para esses exames ($p < 0,05$). Mais detalhadamente, o FAN apresentou 18 pacientes com o resultado positivo no grupo SS (90%) e apenas 04 positivos no grupo Sicca não-SS (22,2%). Os resultados referentes ao FR mostraram resultados positivos nos grupos SS e Sicca não-SS de 15 (83%) e 02 (10%), respectivamente. O anti-SSA/Ro apresentou 19 (95%) pacientes com o resultado positivo no grupo SS (95%) e nenhum paciente no grupo Sicca não-SS apresentou resultado positivo. Os resultados referentes ao anti-SSB/La mostraram positividade apenas no grupo SS 09 (56,3%), no mesmo grupo 07 pacientes tiveram resultados negativos (43,8%).

O *focus score* (FS) calculado após realização do exame de biópsia labial, apresentou valores significativamente diferentes nos grupos Sicca não-SS e SS ($p < 0,05$); o valor médio no grupo Sicca não-SS foi menor que no grupo SS, 0,21 focus/4mm² e 2,55 focus/4mm², respectivamente. Os valores máximos de FS observados nas amostras foram 0,78 focus/4mm² no grupo Sicca não-SS e 7 focus/4mm² no grupo SS.

Características ultrassonográficas das glândulas salivares maiores nos grupos Sicca não-SS e SS

Para o exame do US foram avaliadas individualmente ambas as parótidas no plano transversal, bem como as duas submandibulares (nos planos transversal e longitudinal), sendo as glândulas classificadas em score 0, 1, 2 ou 3. Em seguida, o score mais alto obtido na análise conjunta das 4 glândulas de um indivíduo determinou o score da “glândula mais afetada” (como realizado por ROBIN *et al.*, 2022).

Na **Tabela 2** é possível visualizar o resultado da interpretação das imagens do US das glândulas salivares maiores obtidas com o sistema OMERACT modo B nos 40 pacientes (20 Sicca não-SS e 20 SS), considerando as frequências de cada score em cada uma das glândulas analisadas, e nos dois planos de análise.

Os resultados apresentados demonstram que no grupo Sicca não-SS o score 0 foi o mais prevalente nas parótidas, enquanto na submandibular o score 1 foi o mais frequente, independente do plano de análise. Além disso, neste grupo nenhuma das parótidas avaliadas receberam score 3. Os scores 0 ou 1 indicativos de ausência de alteração ou alteração leve foram os mais prevalentes no grupo Sicca não-SS. Já no grupo SS o score 3 foi o mais prevalente nas parótidas, enquanto nas submandibulares o score 2 ou 3 foram os mais frequentes, sendo estes scores mais comuns no plano transversal. Além disso neste grupo nenhuma das submandibulares recebeu score 0. Os scores 2 ou 3 indicativos de alteração moderada ou severa, foram os mais prevalentes no grupo SS. E ao considerar o score mais alto da análise das 4 glândulas e em todos os planos, o score 1 foi o mais frequente (70%) nos Sicca não-SS, enquanto o score 3 foi o mais prevalente (65%) nos SS.

Tabela 2 - Scores obtidos com sistema OMERACT modo B no exame de ultrassonografia das glândulas salivares maiores dos 40 pacientes do estudo.

	Sicca não-Sjögren n=20						Síndrome de Sjögren n=20																	
	Score				0 ou 1		2 ou 3		Score				0 ou 1		2 ou 3									
	0	1	2	3	0 ou 1	2 ou 3	0	1	2	3	0 ou 1	2 ou 3	0	1	2	3	0 ou 1	2 ou 3						
Parótida Direita T	9	10	1	0	19	1	2	3	5	10	5	15	45,0%	50,0%	5,0%	0,0%	95,0%	5,0%	10,0%	15,0%	25,0%	50,0%	25%	75%
	12	5	3	0	17	3	4	0	6	10	4	16	60,0%	25,0%	15,0%	0,0%	85,0%	15,0%	20,0%	0,0%	30,0%	50,0%	20,0%	80,0%
Parótida Esquerda T	1	15	3	1	16	4	0	4	12	4	4	16	5,0%	75,0%	15,0%	5,0%	80,0%	20,0%	0,0%	20,0%	60,0%	20,0%	20,0%	80,0%
	0	16	3	1	16	4	0	7	7	4	7	11	0,0%	80,0%	15,0%	5,0%	80,0%	20,0%	0,0%	35,0%	35,0%	20,0%	35,0%	55,0%
SBM Direita I	0	16	2	2	16	4	0	5	6	9	5	15	0,0%	80,0%	10,0%	10,0%	80,0%	20,0%	0,0%	25,0%	30,0%	45,0%	25,0%	75,0%
	0	16	1	3	16	4	0	7	7	4	7	11	0,0%	80,0%	5,0%	15,0%	80,0%	20,0%	0,0%	35,0%	35,0%	20,0%	35,0%	55,0%
SBM Esquerda I	0	14	4	2	14	6	0	2	5	13	2	18	0,0%	70,0%	20,0%	10,0%	70,0%	30,0%	0,0%	10,0%	25,0%	65,0%	10,0%	90,0%
	0	14	4	2	14	6	0	2	5	13	2	18	0,0%	70,0%	20,0%	10,0%	70,0%	30,0%	0,0%	10,0%	25,0%	65,0%	10,0%	90,0%
Glândula mais afetada	0	14	4	2	14	6	0	2	5	13	2	18	0,0%	70,0%	20,0%	10,0%	70,0%	30,0%	0,0%	10,0%	25,0%	65,0%	10,0%	90,0%
	0	14	4	2	14	6	0	2	5	13	2	18	0,0%	70,0%	20,0%	10,0%	70,0%	30,0%	0,0%	10,0%	25,0%	65,0%	10,0%	90,0%

T: Transversal; L: Longitudinal; SBM: Submandibular; 0: Ausência de alteração; 1: Alteração leve; 2: Alteração moderada; 3: Alteração Severa; *Resultado ausente para 2 casos do grupo Síndrome de Sjögren.

Fonte: Do autor, 2023.

Em seguida, a **Tabela 3** ilustra a análise estatística comparativa dos grupos, Sicca não-SS e SS, considerando as frequências dos scores obtidos no OMERACT modo B.

Os resultados demonstram que diferenças significativas foram vistas entre os Sicca não-SS e SS. A frequência de scores 2 ou 3 nos três parâmetros avaliados foi significativamente mais elevada no grupo SS se comparado ao grupo Sicca não-SS, o qual mostrou estatisticamente frequências maiores para as alterações classificadas como ausente ou leve ($p < 0,001$).

Tabela 3 - Comparação entre os grupos em relação aos scores do OMERACT modo B

	Sicca não-SS N (%)	SS N (%)	Valor de p
Parótida*			
score 0 ou 1	17 (85,0%)	4 (20,0%)	<0,001 ^a
score 2 ou 3	3 (15,0%)	16 (80,0%)	
Submandibular**			
score 0 ou 1	15 (75,0%)	3 (15,0%)	<0,001 ^a
score 2 ou 3	5 (25,0%)	17 (85,0%)	
Glândula mais afetada***			
score 0 ou 1	14 (70,0%)	2 (10,0%)	<0,001 ^a
score 2 ou 3	06 (30,0%)	18 (90,0%)	

^aTeste qui-quadrado (Fisher); *Análise considerando o score mais alto obtido bilateralmente no plano transversal; **Análise considerando o score mais alto obtido bilateralmente nos planos transversal e longitudinal; *** Análise considerando o score mais alto das 4 glândulas, incluindo os planos longitudinal e transversal das submandibulares.

Fonte: Do autor, 2023.

Realizamos também análises comparativas dos grupos, Sicca não-SS e SS, considerando as frequências dos scores obtidos no OMERACT *color Doppler*, como demonstrado na **Tabela 4**, para observar se a vascularização das glândulas diferia os dois grupos.

Houve diferenças significativas entre os grupos Sicca não-SS e SS considerando apenas a análise das imagens da parótida, em que o grupo Sicca não-SS apresentou maior frequência de alterações ausente ou leve no fluxo vascular da parótida, em comparação ao grupo SS ($p < 0,05$). Não houve diferença estatística entre os grupos quando analisados os scores das submandibulares individualmente ou considerando entre as 4 glândulas a de score mais alto ($p > 0,05$).

Tabela 4 - Comparação entre grupos dos scores do OMERACT *color Doppler*

	Sicca não-SS N (%)	SS N (%)	Valor de p
Parótida*			
score 0 ou 1	17 (85%)	9 (45%)	0,019 ^a
score 2 e 3	3 (15%)	11 (55%)	
Submandibular**			
score 0 ou 1	5 (25%)	2 (10%)	0,407 ^a
score 2 ou 3	15 (75%)	18 (90%)	
Glândula mais afetada***			
score 0 ou 1	5 (25%)	2 (10%)	0,407 ^a
score 2 ou 3	15 (75%)	18 (90%)	

^aTeste qui-quadrado (Fisher) *Análise considerando o score mais alto obtido bilateralmente no plano transversal; **Análise considerando o score mais alto obtido bilateralmente nos planos transversal e longitudinal; *** Análise considerando o score mais alto das 4 glândulas, incluindo os planos longitudinal e transversal das submandibulares.

Fonte: Do autor, 2023.

Características ultrassonográficas da glândula salivar mais afetada em relação às características clínicas, sorológica e microscópica

Diferenças nos scores obtidos no OMERACT modo B nas glândulas salivares mais afetadas foram também avaliadas quanto à associação com características clínicas, sorológicas e microscópicas, como demonstrado na **Tabela 5**.

Foram observadas diferenças significativas no perfil dos indivíduos com scores 2 ou 3 em relação aos indivíduos com scores 0 ou 1 para algumas características analisadas. Glândulas salivares com alteração moderada ou severa foram estatisticamente mais frequentes nos pacientes com positividade para o teste ocular e para os marcadores FAN, FR e anti-SSA/Ro, enquanto a ausência de alteração ou alteração leve ocorreram mais nos indivíduos anti-SSB/La negativos

($p < 0,05$). O *focus score* apresentou também valores significativamente distintos entre os dois grupos; pacientes com scores 2 ou 3 pelo exame de US apresentaram um FS médio de 2,19 focus/4mm² e os pacientes com scores 0 ou 1 apresentaram FS médio significativamente menor, de 0,18 focus/4mm² ($p < 0,001$).

Por outro lado, não houve diferença nos fluxos salivares médios coletados entre os pacientes com scores 0 ou 1 e scores 2 ou 3 ($p > 0,05$), sendo estas médias inferiores ao valor mínimo de referência de 0,1 ml/min (SHIBOSKI *et al.*, 2017).

Tabela 5 - Comparação dos scores mais altos obtidos nas 4 glândulas em relação às características clínicas, sorológicas e microscópica

	Glândula mais afetada com score 0 ou 1	Glândula mais afetada com score 2 ou 3	Valor de p
Fluxo salivar (mL/min)			
Média ± DP	0,11 (0,06)	0,12 (0,11)	0,779 ^a
Mediana (Min - Max)	0,10 (0,04 - 0,28)	0,10 (0,00 - 0,50)	
Sialometria – N (%)			
Positiva	7 (43,8%)	14 (58,3%)	0,520 ^c
Negativa	9 (56,3%)	10 (41,7%)	
Teste olho seco* – N (%)			
Positivo	6 (50,0%)	17 (89,5%)	0,032 ^b
Negativo	6 (50,0%)	02 (10,5%)	
Anti SSA/Ro – N (%)			
Positivo	02 (12,5%)	17 (70,8%)	<0,001 ^b
Negativo	14 (87,5%)	07 (29,2%)	
Anti SSB/La* – N (%)			
Positivo	1 (6,3%)	8 (40,0%)	0,026 ^b
Negativo	15 (93,7%)	15 (60,0%)	
FAN* – N (%)			
Positivo	6 (37,5%)	16 (72,7%)	0,030 ^c
Negativo	10 (62,5%)	6 (27,3%)	
FR* – N (%)			
Positivo	1 (6,7%)	16 (69,6%)	<0,001 ^b
Negativo	14 (93,3%)	7 (30,4%)	
Focus score (focus/4mm²)			
Média (DP)	0,18 (0,36)	2,19 (1,74)	<0,001 ^a
Mediana (Min - Max)	0,00 (0,00 - 1,33)	1,82 (0,10 - 7,00)	
Focus score (focus/4mm²)			

Positivo (≥ 1)	1 (6,3%)	18 (75,0%)	$<0,001^b$
Negativo (< 1)	15 (93,7%)	6 (25,0%)	

^aTeste Mann-Whitney; ^bTeste qui-quadrado (Fisher); ^cTeste qui-quadrado (Pearson); *Alguns dos valores coletados não estavam disponíveis nos prontuários.

Fonte: Do autor, 2023.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo traçou o perfil de pacientes com SS e o daqueles cujos resultados dos testes avaliados durante o estudo, não preenchem os critérios diagnósticos do Consenso Americano e Europeu de Reumatologia (ACR/EULAR) (SHIBOSKI *et al.*, 2017), sendo estes, portanto, categorizados como Sicca não-SS.

Os pacientes incluídos são acompanhados por equipe multiprofissional do ambulatório de reumatologia e odontologia do HC/UFMG, o que possibilitou desta forma, uma melhor separação entre os dois grupos, para o momento da análise. Entretanto, sabe-se que a SS é uma condição dinâmica com estágios de severidade, de maneira que os mesmos indivíduos por ora classificados como Sicca não-SS, podem futuramente, apresentarem alterações consistentes com a Síndrome. Além disso, acrescentamos, como conduta diagnóstica auxiliar, a análise das glândulas salivares maiores por ultrassonografia, para que pudéssemos compreender melhor os achados estruturais visíveis, analisar se os scores adotados distinguiriam os dois grupos, bem como a relação destas alterações com diferentes características clinicopatológicas usadas nos critérios diagnósticos, tais como mensuração do fluxo salivar não-estimulado por sialometria, resultados de testes indicativos de xeroftalmia, valor do *focus score* obtido da biópsia labial, bem como resultados dos exames sorológicos para os autoanticorpos FAN, FR, anti-SSA/Ro e anti-SSB/La.

Diferenças ultrassonográficas entre os pacientes SS e sicca não-SS vêm sendo investigadas por diferentes autores (FANA *et al.*, 2021; LEE; LEE; KIM, 2020; ZHANG *et al.*, 2015), sendo alguns resultados bastante conflitantes. Parte dessas divergências devem-se aos diferentes sistemas de pontuação utilizados na literatura para a classificação das imagens das glândulas salivares ao US (DELLI *et al.*, 2015; MOSSEL *et al.*, 2017). Embora alguns autores defendam a análise da parótida e submandibular apenas de um único lado e a pontuação apenas das áreas hipocogênicas (MOSSEL *et al.*, 2018), neste estudo seguimos com a análise preconizada recentemente pelo Grupo OMERACT para avaliação da SS (JOUSSE-JOULIN *et al.*, 2019). Portanto, foi realizada uma avaliação semi-quantitativa da heterogeneidade do parênquima, de ambas as parótidas e submandibulares, em duas escalas de análise, em modo cinza e no modo *Color Doppler*, este mais recentemente incorporado pelo mesmo grupo (HOCEVAR *et al.*, 2021).

No sistema OMERACT as glândulas salivares que apresentam scores 2 e 3, tal como encontrado em mais de 80% do grupo SS, possuem mais alterações no parênquima glandular, como falta de homogeneidade e a presença de mais áreas hipoeoicas/anecoicas, sendo compatível com SS. Por outro lado, os scores 0 e 1 observados em mais de 70% dos indivíduos Sicca não-SS neste trabalho, se diferem dos scores 2 e 3 principalmente quanto à ausência ou presença mínima de áreas hipoeoicas/anecoicas. Desta forma, os achados do US utilizando o sistema OMERACT permitiram uma distinção entre o grupo SS e Sicca não-SS. Alguns estudos também encontraram resultados semelhantes usando o mesmo sistema (AL TABAA *et al.*, 2021; FANA *et al.*, 2021; PARK *et al.*, 2023; ROBIN *et al.*, 2021; TANG *et al.*, 2023). Embora não tenha sido objetivo do presente estudo avaliar a performance ou acurácia das imagens do US com o OMERACT, estudos que se propuseram a investigar encontraram boa sensibilidade e excelente especificidade, fortalecendo o seu emprego na SS. (JOUSSE-JOULIN *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2023)

É provável que a presença das áreas hipoeoicas sejam uma consequência da inflamação dos tecidos causada pela substituição do parênquima glandular pela infiltração linfocítica (BALDINI *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2023), principal achado microscópico da biópsia, e fator diretamente relacionado ao índice obtido no *focus score* (FISHER *et al.*, 2017). Corroborando com essa hipótese, entre os casos com as glândulas com alterações moderada ou severa, observou-se valor médio do *focus score* superior ao das glândulas sem alterações ou com alteração leve. Resultados semelhantes foram observados por Izzetti *et al.* (2021), Robin *et al.* (2021) e Park *et al.* (2023). Alguns autores verificaram a concordância dos dois exames e encontraram uma alta concordância entre os scores do US e o FS positivo (AL TABAA *et al.*, 2021; MOSSEL *et al.*, 2017) e hipotetizaram se o US poderia substituir a biópsia das glândulas labiais (DELLI *et al.* 2022). Outros autores defendem que o US possa ser incorporado aos critérios da classificação atual (GENG *et al.*, 2020; LE GOFF *et al.*, 2017). Estes autores mostraram um aumento na sensibilidade diagnóstica, com discreta mudança na especificidade (GENG *et al.*, 2020; LE GOFF *et al.*, 2017).

Além do FS, um outro parâmetro que tem maior pontuação (= 3) e é o marcador de maior relevância na classificação atual é o resultado positivo para o

anti-SSA/Ro (SHIBOSKI *et al.*, 2017), o qual mostrou-se positivo em 95% do grupo SS e negativo em todos os pacientes Sicca não-SS. Alguns trabalhos comparativos do grupo Sicca não-SS e SS, apontam a prevalência do anti-SSA/Ro na SS entre 50% e 70% (LEE; LEE; KIN, 2020). Outros, trabalharam com 100% da amostra anti-SSA/Ro positiva (BUKHARI *et al.*, 2021). Sendo a presença desse autoanticorpo um dos principais critérios para o diagnóstico da SS, é esperada a alta frequência de positividade encontrada nos pacientes do presente estudo, o que pode também ser um reflexo da amostra de conveniência utilizada, na qual os critérios diagnósticos tinham de estar bem definidos com a Classificação de 2016 (SHIBOSKI *et al.*, 2017) para a inclusão no estudo. Ao analisarmos a associação desse autoanticorpo com a imagem obtida das glândulas salivares no US, identificamos que os scores foram maiores nos pacientes anti-SSA/Ro positivos e, por outro lado, 87,5% dos pacientes que apresentavam glândulas classificadas como sem alteração ou alteração leve, eram de indivíduos anti-SSA/Ro negativos. Outros estudos também encontraram essa conexão dos achados ultrassonográficos e a sorologia anti-SSA/Ro por meio do sistema OMERACT (FANA *et al.*, 2021; TANG *et al.*, 2023) ou por outros métodos de score (CHEN *et al.*, 2023; MOSSEL *et al.*, 2017). Alguns autores sugerem que casos com anti-SSA/Ro positivo e com achados ultrassonográficos relevantes preencheriam os critérios altamente sugestivos para a SS, e que os clínicos poderiam considerar a não realização da biópsia nestes casos (MOSSEL *et al.*, 2017). Os resultados da literatura e do presente estudo apesar de interessantes, apontam que são necessárias novas coortes prospectivas que endossem uma alta concordância entre os dois exames, para que a biópsia seja desconsiderada nestes casos.

A sorologia anti-SSB/La nos pacientes do grupo SS mostrou-se variável, sendo positiva em 56,3%, entretanto, como esperado, foi significativamente mais negativa no grupo Sicca não-SS, como encontrado por outro autor usando também o OMERACT (FANA *et al.*, 2021). Desde a mais recente classificação de SS, enfatiza-se que exames sorológicos como o anti-SSB/La quando positivos e sem associação com anticorpos anti-SSA/Ro positivos, não são significativamente ligados ao diagnóstico da SS o que levou à exclusão desse critério nos novos padrões diagnósticos (SHIBOSKI *et al.*, 2017). Considerando a relação desta sorologia com as alterações no US, o presente estudo encontrou que glândulas com scores 0 ou 1

eram mais frequentes em indivíduos anti-SSB/La negativos. Fana *et al.* (2021) também encontrou com o OMERACT que os casos Anti-SSb negativos com scores 0 ou 1 representavam 69% dos casos em suspeição de SS no Serviço.

Outros parâmetros sorológicos como a titulação do fator antinuclear (FAN) e status do fator reumatoide (FR), apesar de não fazerem parte dos critérios diagnósticos pontuados no Consenso Americano e Europeu de 2016 (SHIBOSKI *et al.*, 2017), são usados para auxiliarem na exclusão de outras condições autoimunes e, portanto, foram também dados coletados com o intuito de verificar a relação da ultrassonografia com diferentes características presentes nos pacientes. Resultados da literatura também encontraram que a positividade de FR e FAN esteve associada com os scores mais altos do US (LA PLAGLIA *et al.*, 2020), bem como significativamente mais elevados no grupo SS, em relação ao Sicca não-SS (AL TABAA *et al.*, 2021; ROBIN *et al.*, 2021). Os resultados demonstram que suas interpretações quando conjugada às imagens das glândulas salivares com scores ≥ 2 podem indicar o diagnóstico de SS. Entretanto, por serem estes marcadores presentes em outras condições autoimunes, mais estudos das glândulas salivares de pacientes com artrite reumatoide, lupus, ou outras desordens autoimunes podem corroborar mais para fortalecer o emprego do US como ferramenta auxiliar no diagnóstico da SS.

Os exames de avaliação de xerostomia e xeroftalmia, têm uma significativa relevância na pontuação da SS, uma vez que na presença de uma sialometria positiva ou do teste ocular positivo, em combinação com sorologia anti-SSA/Ro positiva, o diagnóstico de SS é feito, o que pode dispensar nestes casos inclusive a realização da biópsia. No presente estudo, o fluxo salivar não estimulado (FSNE) não diferiu entre os pacientes Sicca não-SS e SS, bem como não se mostrou significativamente diferente nas glândulas com scores 0 ou 1 e 2 ou 3, diferindo do esperado. ROBIN *et al.* (2021), também não encontrou correlação entre os scores do OMERACT e a severidade da xerostomia mensurada pelo FSNE em uma amostra de 30 controles (sicca não SS) e 42 SS. Por outro lado, em estudos com amostras bem superiores (211 pacientes), houve diferenças significativas no FNSE entre os dois grupos, assim como uma associação com os scores OMERACT (TANG *et al.*, 2023). De maneira que o tamanho da amostra do presente estudo pode ter influenciado na falta de associação encontrada neste parâmetro. Um outro

fator que pode influenciar a ausência de diferenças nos grupos e entre as imagens do US, é o fato da sialometria ser influenciada por diferentes fatores, que não apenas danos estruturais nas glândulas salivares, tais como infecções virais, como recentemente demonstrado na COVID-19, tratamentos farmacológicos, comorbidades como a Síndrome da Ardência Bucal, dentre outros (SARDELLITTI *et al.*, 2023). Já a presença do olho seco confirmada por testes como Schirmer, vanBijsterveld, mostrou-se significativamente maior nos pacientes com SS, bem como com scores 2 ou 3, corroborando com a hipótese de que pacientes com xeroftalmia já estejam num grau de severidade maior da desordem, no qual os danos no parênquima glandular das parótidas e submandibulares já estejam mais avançados, como possivelmente demonstrado pela associação encontrada com os scores 2 e 3.

Com o intuito de investigar se diferenças significativas existem na vascularização das glândulas salivares nos grupos Sicca não-SS e SS utilizamos um método semi-quantitativo recentemente elaborado pelo mesmo grupo OMERACT (HOCEVAR *et al.*, 2021). Encontramos uma diferença significativa entre os dois grupos na análise da parótida, com o grupo Sicca não-SS mostrando uma prevalência maior de scores 0 ou 1, os quais refletem ausência de sinais vasculares ou, se presentes, apenas sinais focais neste grupo. Os resultados vão de encontro à premissa de que a hipervascularização esteja refletindo uma fase inflamatória ativa da Doença, como o esperado para os indivíduos com SS (LEE; LEE; KIM, 2020). Em outra doença autoimune, verificou-se que os sinais *color Doppler* aumentados na sinovite estavam associados à progressão da artrite reumatoide (BHASIN *et al.*, 2015). Evidências, entretanto, sugerindo a conexão entre o aumento dos sinais *color Doppler* e o prognóstico da SS é ainda bem limitado, com poucos estudos, de maneira que a contribuição do *color Doppler* no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com SS necessita de um maior esclarecimento (DELLI *et al.*, 2022).

Os resultados corroboram para que o US seja incorporado como ferramenta de análise complementar no fluxo de atendimento dos pacientes com SS (grupo SS), e dos pacientes com secura bucal que não preencheram os critérios de classificação da ACR/EULAR, 2016 (grupo Sicca não-SS), atendidos no HC/UFMG, e de outros centros de referência da síndrome no Brasil. Estudos prospectivos com uma amostragem maior podem contribuir para uma maior robustez no emprego do US

como ferramenta diagnóstica para ser incorporada nos critérios de classificação da ACR/EULAR, 2016.

7 CONCLUSÃO

1. Características clínicas (fluxo salivar e secreta ocular):
 - O fluxo salivar não estimulado não mostrou diferenças entre os grupos sicca não-SS e SS; bem como não houve diferença com as alterações das glândulas salivares na análise do US modo B.
 - A positividade para o olho seco foi significativamente mais frequente no grupo SS e mostrou significativamente mais glândulas salivares com alterações moderada ou severa na análise do US modo B.
2. Características sorológicas:
 - A positividade anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, FAN e FR foi significativamente mais frequente no grupo SS e mostrou mais significativamente glândulas salivares com alterações moderada ou severa na análise do US modo B.
 - A negatividade para Anti-SSB/La mostrou-se mais frequente em glândulas salivares com alteração ausente ou leve na análise do US modo B.
3. Característica microscópica:
 - *Focus score* positivo foi significativamente mais frequente no grupo SS.
4. Características ultrassonográficas grupo SS e sicca não-SS:
 - As imagens do US OMERACT modo B das parótidas e submandibulares permitiram uma distinção entre os grupos SS e sicca não-SS, sendo os scores 0 ou 1 significativamente mais prevalentes no grupo sicca não-SS, e os scores 2 ou 3 mais prevalentes no grupo SS.
 - As imagens do US OMERACT *color doppler* das parótidas permitiu uma distinção entre os grupos SS e sicca não-SS, em que o grupo sicca não-SS apresentou significativamente maior frequência de alterações ausente ou leve no fluxo vascular, em comparação ao grupo SS.

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, Jan. 2021.

BALDINI, C. *et al.* Classification criteria for Sjögren's syndrome: a critical review. **Journal of autoimmunity**, v. 39, n. 1-2, p. 9-14, 2012.

BALDINI, C. *et al.* Imaging in primary Sjögren's syndrome: the "obsolete and the new". **Clin Exp Rheumatol.**, v. 36 Suppl 112, n. 3, p. 215-221, May-Jun. 2018.

BALINT, G. *et al.* Sjögren's syndrome. **Inflammopharmacology**, May. 2023.

BARBOSA-COBOS, R. E. *et al.* A novel technique for the evaluation and interpretation of elastography in salivary gland involvement in primary Sjögren syndrome. **Frontiers in Medicine**, v. 9, May. 2022.

BHASIN, S.; CHEUNG, P. P. The role of Power Doppler ultrasonography as disease activity marker in rheumatoid arthritis. **Disease Markers**, 2015.

BJORDAL, O. *et al.* Primary Sjögren's syndrome and the eye. **Survey of Ophthalmology**, v. 65, n. 2, p. 119-132, 2020.

BOWMAN, S. J. Primary Sjögren's syndrome. **Lupus**, v. 27, n. 1_suppl, p. 32-35. Oct. 2018.

BRADLEY, M. J.; DURHAM, L. H.; LANCER, J. M. The role of colour flow Doppler in the investigation of the salivary gland tumour. **Clinical radiology**, v. 55, n. 10, p. 759-762, 2000.

BRUNETON, J. N.; MOUROU, M. Y. Ultrasound in salivary gland disease. **ORL journal for otorhinolaryngology and its related specialties**, v. 55, n. 5, p. 284-289, 1993.

BRUYN, G. A.; WONG, P. The genesis of Sjögren. **Zeitschrift Für Rheumatologie**, v. 81, n. 9, p. 787-791, 2022.

BUKHARI, A. F. *et al.* Salivary glands ultrasonography as a diagnostic aid in Sjögren syndrome: A prospective pilot investigation. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 132, n. 2, p. 172-181, Aug. 2021.

CAFARO, G. *et al.* One year in review 2019: Sjögren's syndrome. **Clin Exp Rheumatol**, v. 37 Suppl 118, n. 3, p. 3-15, May-Jun, 2019.

CAFARO, G. *et al.* One year in review 2021: Sjögren's syndrome. **Clin Exp Rheumatol**, v. 39 Suppl 133, n. 6, p. 3-13, Nov-Dec. 2021.

CAROTTI, M. *et al.* Diagnostic value of major salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome: the role of grey-scale and colour/ power Doppler sonography. **Gland Surg**, v. 8, n. Suppl 3, p. S159-S167, Sep. 2019.

CHAUHAN, R.; RAINA, V.; NANDI, S. P. Prevalence of autoimmune diseases and its challenges in diagnosis. **Critical Reviews in Immunology**, v. 39, n. 3, p. 189-201, 2019.

CIFUENTES, M.; DEL BARRIO-DÍAZ, P.; VERA-KELLET, C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: a double-blind randomized controlled trial. **The British Journal of Dermatology**, v. 179, n. 5, p. 1056-1061, Nov. 2018.

DAMOISEAUX, J. *et al.* Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. **Autoimmunity Reviews**, v. 14, n. 6, p. 555-563, 2015.

DELLI, K. *et al.* Can salivary gland ultrasonography replace salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome?. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 40, n. 12, p. 2443-2449, Dec. 2022.

DELLI, K. *et al.* Diagnostic properties of ultrasound of major salivary glands in Sjögren's syndrome: a meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 21, n. 6, p. 792-800. Sep. 2015.

ELBARBARY, M. *et al.* The applications of ultrasound, and ultrasonography in dentistry: a scoping review of the literature. **Clinical Oral Investigations**, v. 26, n. 3, p. 2299-2316, Jan. 2022.

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, 2021.

FAYYAZ, A.; KURIEN, B. T.; SCOFIELD, R. H. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, v. 42, n. 3, p. 419-434, Aug. 2016.

FELIX, F.A. *et al.* Salivary glands of Sjögren's syndrome deserve more attention in COVID-19 context. **Oral Diseases**, Sep. 2023.

FINZEL, S. *et al.* Patient-based reliability of the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) ultrasound scoring system for salivary gland assessment in patients with Sjögren's syndrome. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 60, n. 5, p. 2169-2176, 2021.

FISHER, B. A. *et al.* Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 7, p. 1161-1168, Jul. 2017.

GAWAŁKO, M. *et al.* Cardiac arrhythmias in autoimmune diseases. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 84, n. 5, p. 685-694, Apr. 2020.

GENG, Y. *et al.* Salivary gland ultrasound integrated with 2016 ACR/EULAR classification criteria improves the diagnosis of primary Sjögren's syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 38, n. 2, p. 322-328, Mar-Apr, 2020.

GOULES, A. V. *et al.* Primary Sjögren's syndrome of early and late onset: Distinct clinical phenotypes and lymphoma development. **Frontiers in Immunology**, v. 11, Oct. 2020.

GRITZMANN, N. Sonography of the salivary glands. **American Journal of Roentgenology**, v. 153, n.1, p.161-166, 1989.

HOCEVAR, 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, Aug. 2021.

IHNATSENKA, B.; BOEZAART, A. Ultrasound: Basic understanding and learning the language. **International Journal of Shoulder Surgery**, v. 4, n. 3, p. 55-62, Jul. 2010.

IZZETTI, R. *et al.* Ultra-high frequency ultrasonography (UHFUS)-guided minor salivary gland biopsy: A promising procedure to optimize labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. **Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 50, n. 5, p. 485-491, Feb. 2021.

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. **Ann Rheum Dis**, v. 78, n. 7, p. 967-973, Jul. 2019.

JOUSSE-JOULIN, S. *et al.* Weight of salivary gland ultrasonography compared to other items of the 2016 ACR/EULAR classification criteria for Primary Sjögren's syndrome. **Journal of Internal Medicine**, v. 287, n. 2, p. 180-188, 2020.

LA PAGLIA, G. M. C. *et al.* (2020). Ultrasound salivary gland involvement in Sjögren's syndrome vs. other connective tissue diseases: is it autoantibody and gland dependent?. **Clinical Rheumatology**, v. 39, n. 4, p. 1207-1215, 2020.

LE GOFF, M. *et al.* Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. **Arthritis Research & Therapy**, v. 19, n. 1, p. 269, Dec. 2017.

LEE, K-A.; LEE, S-H.; KIM, H-R. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 3, p. 803, Mar. 2020.

LIANG, Y. *et al.* Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, n. 6, p. 1151-1156, Jun. 2014.

LUCIANO, N. *et al.* Advances in salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 36 Suppl 114, n. 5, p. 159-164, 2018.

MANFRÈ, V. *et al.* One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. **Clin Exp Rheumatol.**, v. 38 Suppl 126, n. 4, p. 10-22, Jul-Aug. 2020.

MANFRÈ, V. *et al.* Ultrasound and bioptic investigation of patients with primary Sjögren's syndrome. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 6, p. 1171, Mar. 2021.

MARIETTE, X.; CRISWELL, L. A. Primary Sjögren's syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 10, p. 931-939, Mar. 2018.

MOORE, C. L.; COPEL, J. A. Point-of-care ultrasonography. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 8, p. 749-757, Feb, 2011.

MOSSEL, E. *et al.* Scoring hypoechogenic areas in one parotid and one submandibular gland increases feasibility of ultrasound in primary Sjögren's syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 77, n. 4, p. 556-562, 2018.

MOSSEL, E. *et al.* Ultrasonography of major salivary glands compared with parotid and labial gland biopsy and classification criteria in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 11, p. 1883-1889, 2018.

NAVAZESH, M.; KUMAR, S. K. S. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. **Journal of the American Dental Association**, v. 139 Suppl, p. 35S-40S, 2008.

NEGRINI, S. *et al.* Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 22, n. 1, p. 9-25, 2022.

NEWMAN, P. G.; ROZYCKI, G. S. The history of ultrasound. **The Surgical clinics of North America**, v. 78, n. 2, p. 179-195, 1998.

PARK, Y. *et al.* Salivary ultrasonography and histopathologic evaluation of secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis patients. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 11339, Jul. 2023.

PILLEMER, S. R. *et al.* Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted county, Minnesota. **Mayo Clinic proceedings**, v. 76, n. 6, p. 593-599, Jun. 2001.

QIN, B. *et al.* Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 74, n. 11, p. 1983-1989, 2015.

RICHARD-EAGLIN, A.; SMALLHEER, B. A. Immunosuppressive/autoimmune disorders. **The Nursing Clinics of North America**, v. 53, n. 3, p. 319-334. Sep. 2018.

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, Nov. 2022.

RUSSELL, T. C.; CRAWFORD, P. F. Ultrasound in the austere environment: a review of the history, indications, and specifications. **Military Medicine**, v. 178, n. 1, p. 21-28, Jan. 2013.

SACCUCCI, M. *et al.* Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. **J Immunol Res**, May. 2018.

SARDELLITTI, L. *et al.* Xerostomia: From pharmacological treatments to traditional medicine-an overview on the possible clinical management and prevention using systemic approaches. **Current Oncology (Toronto, Ont.)**, v. 30, n. 5, p. 4412-4426, 2023.

SHAMPO, M. A.; KYLE, R. A. Karl Theodore dussik--pioneer in ultrasound. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 70, n.12, p.1136, 1995.

SHEARN, M. A. Sjögren's syndrome. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 2, n. 2, p. 165-190, 1972.

SHIBOSKI, C. H. *et al.* 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. **Ann Rheum Dis**, v. 76, n. 1, p. 9-16, Jan. 2017.

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

SINGH, S.; GOYAL, A. The origin of echocardiography: a tribute to Inge Edler. **Texas Heart Institute Journal**, v. 34, n. 4, p. 431-438, 2007.

SJÖGREN H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. **Acta Ophthalmol**, v. 11 suppl II, p. 1-151, 1933.

ŚWIECKA, M. *et al.* Shear wave elastography as a potential additional diagnostic tool in primary Sjögren's syndrome: an observational study. **Rheumatology International**, v. 42, n. 9, p. 1579-1587, Sep. 2022.

TANG, G. *et al.* Diagnostic value of ultrasound evaluation of major salivary glands for Sjögren's syndrome based on the novel OMERACT scoring system. **European Journal of Radiology**, v. 162, n. 110765, May. 2023.

THEANDER, E.; MANTHORPE, R.; JACOBSSON, L.T. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: A prospective cohort study. **Arthritis Rheum**, p. 1262-1269, 2004.

TZIOUFAS, A. G.; MOUTSOPOULOS, H. M. Ultrasonography of salivary glands: an evolving approach for the diagnosis of Sjögren's syndrome. **Nature clinical practice rheumatology**, v. 4, n. 9, p. 454-455, 2008.

VALIM, V. *et al.* Primary Sjogren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 1, p. 24-34, Feb. 2013.

VITALI, C. *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, n. 6, p. 554-8, Jun. 2002.

WHITCHER, J. P. *et al.* A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis Sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. **Am J Ophthalmol**, v. 149, n. 3, p. 405-15, Mar. 2010.

WRÓBEL-DUDZIŃSKA, D. *et al.* The use of Schirmer strips to measure salivary and lacrimal flow in non-Sjögren patients. **Clin Oral Investig**, v. 25, n. 6, p. 4107-4114, Jun. 2021.

YANG, L. *et al.* Influence of Hormones on Sjögren's Syndrome. **Curr Pharm Des**, v. 24, n. 35, p. 4167-4176, 2018.

ZHANG, X. *et al.* Salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome from diagnosis to clinical stratification: a multicentre study. **Arthritis Research & Therapy**, v. 23, n. 1, p. 305, Dec. 2021.

ZHANG, X. *et al.* Ultrasonographic evaluation of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome: comparison of two scoring systems. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 54, n. 9, p. 1680-1687, Sep. 2015.

ZINTZARAS, E.; VOULGARELIS, M.; MOUTSOPOULOS, H.M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a metaanalysis. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, n. 20, p. 2337-2344, Nov. 2005.

ANEXO A – Parecer consubstanciado de aprovação pela COEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERÍSTICAS CLÍNICOPATOLÓGICAS E ULTRASSONOGRÁFICAS DE PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN E EM INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE HIPOSSALIVAÇÃO

Pesquisador: SILVIA FERREIRA DE SOUSA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60804622.9.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.676.833

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda em resposta a diligências de parecer anterior.

Será realizado um estudo transversal, com a análise descritiva e comparativa dos dados de pacientes com Síndrome de Sjögren primária e com suspeita clínica (hipossalivação e xerostomia) em investigação de Síndrome de Sjögren. Serão coletados dos prontuários os dados demográficos e referentes aos exames clínicos e dados dos exames ultrassonográficos que os pacientes em tratamento ou em investigação diagnóstica realizam durante o período de 1 ano. Adicionalmente, tendo em vista que alterações na quantidade de saliva podem impactar na qualidade de vida dos indivíduos, o paciente será convidado a responder ao questionário OHIP-14, onde é possível se obter uma estimativa da disfunção, desconforto e incapacidade relacionada à saúde bucal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever os achados clínicos, sorológicos e microscópicos, em associação aos achados ultrassonográficos das glândulas salivares maiores de pacientes com Síndrome de Sjögren primária e em investigação da Síndrome de Sjögren atendidos no HC/UFMG.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2, Sala 2005 2 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.676.833

face nas glândulas salivares maiores.

Como forma de minimizar este risco, durante a leitura do TCLE, o paciente será orientado sobre os objetivos de uso do US, bem como do procedimento realizado durante a realização do Exame, para que se sinta confortável para tirar dúvidas, interromper sua participação ou não participar. Os dados clínicos e a identidade do paciente serão incondicionalmente preservados, sendo de conhecimento apenas dos pesquisadores envolvidos.

Benefícios:

O US é preconizado como ferramenta auxiliar no diagnóstico, e monitoramento da SS, pacientes com SS e em investigação, entretanto, pacientes atendidos no ambulatório do HC/UFMG têm tido o uso do US ainda pouco explorado no atendimento. Assim, este estudo pode contribuir para ampliar o acesso gratuito ao uso do US tanto no manejo como no diagnóstico da Doença. E promover um maior conhecimento acerca das características clinicopatológicas dos pacientes com ou sem SS primária atendidos nos Serviços de Reumatologia e Odontologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante para a área da saúde, conforme parecer da Colegiado do Programa de Pós-graduação em Odontologia e atende os preceitos éticos. Apresenta cronograma e orçamento compatíveis.

Pesquisador apresentou documento solicitados em parecer anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto preenchida e assinada

Formulário de informações básicas do projeto

Parecer consubstanciado do Programa de Pós-graduação em Odontologia

TCUD

TCLE como carta convite, resguardando a confidencialidade dos dados, o anonimato, o direito à

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.676.833

Objetivo Secundário:

Criar um banco de dados com informações ultrassonográficas, demográficas, clínicas, sorológicas e microscópicas dos pacientes com SS e em investigação de SS primária que tiveram o diagnóstico confirmado ou não;

Associar os dados demográficos, clínicos, sorológicos e microscópicos encontrados, aos achados do US dos pacientes com SS e em investigação de SS primária que tiveram o diagnóstico confirmado ou não.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pacientes com sintomas de secura bucal e ocular são submetidos como protocolo do serviço de Reumatologia do HC aos exames clínicos, sorológicos, microscópicos e ultrassonográficos, portanto, os pacientes não terão seu processo de investigação diagnóstica ou tratamento alterados. O exame de US será disponibilizado para ser realizado também pela equipe de Odontologia do HC, sem custo, para todos os pacientes com Síndrome de Sjögren ou que estejam em processo de investigação diagnóstica. Assim, o Projeto não irá acrescentar nenhum exame adicional aos pacientes, apenas irá ampliar a disponibilidade de realização do US no HC/UFMG, bem como de interpretação do exame para os pacientes.

O exame de US será realizado por membros da equipe do Projeto, com capacitação técnica de manuseio do equipamento e interpretação dos exames. Importante também salientar que o US é uma modalidade de imagem diagnóstica de uso universal, sendo um método seguro (isto é, não utiliza radiação ionizante), não invasivo e de fácil aplicabilidade. Desta forma, não expõe o paciente à radiação. Assim, os riscos associados ao estudo consistem em expor o paciente a algum constrangimento que este possa sentir ao ser convidado a participar do mesmo, bem como, sensação de pequeno desconforto ao ter o aparelho de ultrassom massageando a

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.676.833

recusa, e desistir do projeto a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Foi informado sobre a metodologia, objetivo da pesquisa e tempo de armazenamento de dados, salvaguardando direito de consulta do paciente. Esclarece que não haverá qualquer forma de pagamento, mas disponibiliza apoio em caso de gerar algum risco à integridade física, mental ou de qualquer outra natureza ao participante.

Formulário de autorização do GEP

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conforme as considerações apresentadas, somos, S.M.J., favoráveis à aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1903761.pdf	09/09/2022 11:34:48		Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	09/09/2022 11:32:07	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito
Outros	AnuenciaGEP.pdf	09/09/2022 11:30:37	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECorrigido.pdf	09/09/2022 11:28:13	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	20/07/2022 09:55:50	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito
Outros	TCUD.pdf	20/07/2022 09:55:08	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito
Parecer Anterior	ParecerAprovado.pdf	20/07/2022	SILVIA FERREIRA	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2ª Sala 2005 2º Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.676.833

Parecer Anterior	ParecerAprovado.pdf	09:38:16	SOUSA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoAssinada.pdf	20/07/2022 09:37:18	SILVIA FERREIRA DE SOUSA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 30 de Setembro de 2022

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 e 2º. Andar e Sala 2005 e Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br