

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



**Esquemas terapêuticos na Síndrome de Sjögren: Estudo
Clínico na Unidade Local de Saúde (ULS) Santa Maria**

Catarina Sousa Robim

Orientadores:

Professora Doutora Cristiana Palmela Pereira

Professor Doutor Francisco Salvado e Silva

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2025

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



**Esquemas terapêuticos na Síndrome de Sjögren: Estudo
Clínico na Unidade Local de Saúde (ULS) Santa Maria**

Catarina Sousa Robim

Orientadores:

Professora Doutora Cristiana Palmela Pereira

Professor Doutor Francisco Salvado e Silva

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2025

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e exemplo de profissional que ambiciono vir a ser, Professora Doutora Cristiana Palmela Pereira, a quem todos os agradecimentos que possa dirigir serão insuficientes para o tanto que me ensinou. Foi uma honra desenvolver este trabalho consigo. Lembrar-me-ei da sua dedicação, integridade e profissionalismo e procurarei sempre aplicá-los.

Ao meu coorientador e diretor do serviço de estomatologia da ULS Santa Maria, Professor Doutor Francisco Salvado e Silva, pela disponibilidade e atenção dispensada ao longo do desenvolvimento moroso deste trabalho.

Ao Professor João Paulo, pelo desenvolvimento de toda a componente estatística essencial.

Ao Dr. Francisco Coutinho e Dra. Ana Rita Silva, peças fulcrais em todo o processo, pelos esclarecimentos, ensinamentos e simpatia.

A todos os profissionais que integram o Serviço de Estomatologia, serviço que se tornou casa por longos meses, e que tornaram menos custosa a tarefa de recolha de dados e que tão amavelmente me acolheram.

À Dra. Diana, por ter sido a calma e aconchego nos momentos de desespero, sempre disponível, de sorriso no rosto, para ajudar. Sem si, não teria sido possível.

A todos os Professores, assistentes e pessoal não docente da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa por me terem moldado, não só enquanto futura profissional, como também enquanto pessoa.

Às minhas parceiras e amigas da tese, Beatriz e Inês, por terem partilhado esta caminhada ao meu lado, vencendo juntas cada desafio e pedra no caminho, tornando mais fácil cada adversidade, e por estarmos agora a celebrar esta vitória, juntas.

A todos os que, imperativamente, tornaram a luta dos últimos 5 anos menos dolorosa, os que conhecem a Catarina no seu íntimo, sem muros ou rodeios. Aos que conhecem o meu coração como um livro aberto e o acolheram, sem nunca ficar pelas capas abstratas.

Aos meus afilhados, Nocas, Pilar, Sara e António, por serem a força que me fez sempre continuar e por me devolverem o sorriso. Foram, são e serão das melhores partes do meu percurso.

Ao João, cujo apoio infindável nas horas críticas nunca me permitiu desistir, lembrando-me sempre da resiliência que coabita em mim. Por ser tudo e mais ainda. Pela equipa invencível que formamos, para a vida.

Aos meus pais, a quem devo absolutamente tudo do que sou e grande parte desta conquista. Por tudo o que abdicam em prol de mim, lutando incessantemente pela minha educação e formação e por todos os sacrifícios para me proporcionar sempre o melhor. A minha maior sorte, é ter-vos como pais.

Aos meus avós, as minhas estrelas-guias e o mote deste sonho, por quem daria tudo para estarem hoje aqui, a celebrar comigo.

A todos, um sincero e eterno,
Obrigada.

*Em honra e memória da minha avó Bete.
Que o orgulho no teu peito transborde tanto como a saudade que vive no meu por ti.*

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune de etiologia crônica, caracterizada pela infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, resultando em manifestações como xerostomia e xeroftalmia, podendo evoluir para um envolvimento sistêmico multiorgânico. As abordagens terapêuticas demonstram-se variadas, sendo o foco o alívio sintomático e a prevenção de manifestações sistêmicas.

Objetivos: Caracterizar a SS e identificar os esquemas terapêuticos mais frequentemente instituídos, relacionando-os com a evolução clínica.

Materiais e métodos: Realizou-se um estudo clínico observacional retrospectivo do tipo série de casos (2020-2024) incluindo 469 pacientes acompanhados no Serviço de Estomatologia da ULS Santa Maria, dos quais 278 diagnosticados com SS. Os dados foram recolhidos a partir das fichas clínicas e analisados estatisticamente.

Resultados e discussão: Observou-se predominância do sexo feminino (90.3%), com idade média de 56.5 anos à primeira consulta ($p=0.859$). As manifestações mais comuns foram xerostomia (93.9%), xeroftalmia (81.6%) e envolvimento articular (60.8%). A biópsia da glândula salivar menor e a positividade para anti-SSA/Ro mostraram-se centrais no diagnóstico ($p<0.001$). A terapêutica farmacológica foi marcada por elevada heterogeneidade, destacando-se suplementos vitamínicos (20%), substitutos lacrimais (15%) e antimaláricos imunomoduladores (14.4%), com a hidroxicloroquina como princípio ativo mais prescrito (14.3%). A análise longitudinal demonstrou uma evolução globalmente favorável ($p<0.001$), embora a xerostomia e a xeroftalmia tenham registado maior proporção de evoluções desfavoráveis. A análise por *clusters* identificou três subgrupos com diferentes perfis sintomatológicos e níveis de atividade da doença (ESSDAI), mas sem diferenças estatisticamente significativas nos padrões terapêuticos.

Conclusão: A diversidade de regimes terapêuticos reflete a complexidade da SS. Os resultados reforçam a necessidade de uma abordagem individualizada e multidisciplinar, centrada no controlo sintomático e na preservação funcional, apoiada em critérios diagnósticos objetivos e em consonância com as recomendações internacionais, promovendo ganhos sustentados na qualidade de vida do paciente e integrando a medicina centrada no paciente e no custo.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren; Doenças autoimunes; Terapêutica farmacológica; Terapêutica não-farmacológica.

ABSTRACT

Introduction: Sjögren's Syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of the exocrine glands, resulting in manifestations such as xerostomia and keratoconjunctivitis sicca, and may progress to multiorgan systemic involvement. There are several therapeutic approaches where the main focus consists in symptomatic relief and prevention of systemic manifestations.

Objectives: To characterize the SS and identify the most frequently implemented therapeutic schemes, correlating them with clinical outcomes.

Materials and Methods: A retrospective observational clinical study of a case series (2020–2024) was conducted, including 469 patients followed at the Stomatology Department of ULS Santa Maria, of whom 278 were diagnosed with SS. Data were collected from clinical records and analyzed statistically.

Results and Discussion: A predominance of female patients (90.3%) was observed, with a mean age of 56.5 years at the first appointment ($p=0.859$). The most common manifestations were xerostomia (93.9%), keratoconjunctivitis sicca (81.6%), and joint involvement (60.8%). Minor salivary gland biopsy and anti-SSA/Ro positivity were central in diagnosis ($p<0.001$). Pharmacological therapy was marked by high heterogeneity, with vitamin supplements (20%), tear substitutes (15%), and immunomodulatory antimalarials (14.4%) being the most frequently prescribed, hydroxychloroquine being the leading active agent (14.3%). Longitudinal analysis demonstrated an overall favorable evolution ($p<0.001$), although xerostomia and keratoconjunctivitis sicca showed a higher proportion of unfavorable outcomes. Cluster analysis identified three clinical subgroups with distinct symptom profiles and disease activity levels (ESSDAI), but no statistically significant differences in therapeutic patterns.

Conclusion: The diversity of therapeutics reflects the complexity of the SS. The results reinforce the need for a individualized multidisciplinary approach, focused on symptomatic control and functional preservation, supported by objective diagnostic criteria and aligned with international recommendations, to promote sustained improvements in patient quality of life while integrating patient-centered and cost-conscious care.

Keywords: Sjögren's Syndrome; Autoimmune diseases; Pharmacological therapy; Non-pharmacological therapy.

ÍNDICE

RESUMO	iv
ABSTRACT	v
ÍNDICE	vi
ÍNDICE DE TABELAS	xii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Enquadramento do Estudo	3
2. OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivos específicos.....	3
3. MATERIAIS E MÉTODOS	4
3.1 Delineamento Experimental	4
3.1.1 Questões éticas e deontológicas	4
3.2 Amostra Populacional	4
3.2.1 Número de casos	4
3.3 Recolha e confidencialidade dos dados.....	5
3.4 Análise Estatística	6
4. RESULTADOS.....	6
4.1 Caracterização da amostra.....	6
4.1.1 Sexo e idade	7
4.2 Sintomatologia associada	8
4.2.1 Manifestações glandulares	8
4.2.2 Manifestações extraglandulares	9
4.3 Exames de diagnóstico	11
4.3.1. BGSM do lábio inferior.....	11
4.3.2. Sialometria não estimulada	11
4.3.3 Teste imunológico	12

4.3.4 Teste oculares	12
4.4 Exames Complementares	12
4.4.1 Ecografia das glândulas salivares.....	12
4.5 Modelo preditivo para o diagnóstico de SS	13
4.6 Diagnóstico.....	14
4.7 Consultas de controle	14
4.8 Terapêutica farmacológica instituída.....	15
4.8.1 Grupos farmacológicos	15
4.8.2 Princípios ativos	17
4.8.3 Formas farmacêuticas.....	18
4.8.4 Vias de administração.....	18
4.8.5 Protocolo de irrigação das glândulas parótidas	18
4.9 Terapêutica não-farmacológica	18
4.10 Análise por cluster clínico	19
4.10.1 Comparação da frequência de sintomas por cluster	19
4.10.2 Comparação do ESSDAI médio por cluster.....	20
4.10.3 Comparação da terapêutica instituída por cluster	21
4.11 Análise longitudinal da evolução sintomatológica	21
5. DISCUSSÃO.....	22
5.1. Caracterização demográfica da amostra com diagnóstico de SS	22
5.2. Caracterização clínica da amostra com diagnóstico de SS	23
5.3. Exames complementares de diagnóstico na amostra com SS	25
5.4 Esquemas terapêuticos instituídos na amostra com diagnóstico de SS.....	26
6. CONCLUSÃO	29
6.1 Conclusão geral	29
6.2 Conclusões específicas.....	30
6.3 Considerações finais.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

ANEXOS.....	42
ANEXO 1- CARTAS DE PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO	42
ANEXO 1 – I - Carta ao Presidente da Comissão de Ética do CAML	43
ANEXO 1 – II – Questionário da Comissão de Ética do CAML	44
ANEXO 1 – III – Autorização do diretor do serviço de Estomatologia da ULS Santa Maria	52
ANEXO 1 – IV – Parecer favorável da Comissão de Ética do CAML.....	53
ANEXO 2 - EDITOR DE IBM SPSS®	54
ANEXO 3 - DADOS DO ESTUDO: ABREVIATURAS E CÓDIGOS DE REGISTO.....	75
ANEXO 4 - DADOS: ESTUDO CLÍNICO RETROSPETIVO A 5 ANOS	110
ANEXO 4 - I- Distribuição da amostra por diagnóstico	112
ANEXO 4 - II- Distribuição da amostra por sexo.....	112
ANEXO 4 - III- Distribuição da amostra por idade.....	113
ANEXO 4 - IV- Distribuição da amostra por sexo e diagnóstico	114
ANEXO 4 - V- Distribuição da amostra por idade e diagnóstico	114
ANEXO 4 - VI- Distribuição da amostra por idade, sexo e diagnóstico	115
ANEXO 4 - VII- Prevalência dos sinais e sintomas nos pacientes com SS.....	115
ANEXO 4 - VIII- Prevalência dos sinais e sintomas nos pacientes sem SS.....	117
ANEXO 4 – IX – Resultados da biópsia da glândula salivar minor	119
ANEXO 4 – X - Distribuição da amostra pelo resultado da biópsia e diagnóstico	121
ANEXO 4 – XI – Resultados sialometria não estimulada	122
ANEXO 4 – XII – Distribuição da amostra pelo resultado da sialometria e diagnóstico	123
ANEXO 4 – XIII – Distribuição da amostra pelo resultado os testes imunológicos e diagnóstico	124
ANEXO 4 – XIV – Resultados dos testes oculares.....	124
ANEXO 4 – XV – Distribuição da amostra pelo resultado do teste de Schirmer e diagnóstico	125
ANEXO 4 – XVI – Distribuição da amostra pelo resultado do teste OSS e VBS e pelo teste de Schirmer	125
ANEXO 4 – XVII – Distribuição da amostra pelo resultado dos testes OSS e VBS e diagnóstico	126

ANEXO 4 – XVIII – Distribuição da amostra pelo resultado ecografias das glândulas salivares e diagnóstico.....	126
ANEXO 4 – XIX – Distribuição da amostra com SS pelo tipologia de síndrome	127
ANEXO 4 – XX – Distribuição da amostra com sSS pela patologia denegenerativa associada.....	127
ANEXO 4 – XXI – Distribuição da amostra pelo número de consultas de controlo.....	128
ANEXO 4 – XXII – Número de fármacos prescrito por paciente e por consulta.....	129
ANEXO 4 – XXIII – Frequência total de prescrição dos diferentes grupos farmacológicos	131
ANEXO 4 – XXIV – Gráficos de evolução da prescrição ao longo das consultas e de variação percentual da prescrição do suplemento vitamínico	132
ANEXO 4 – XXV – Gráficos de evolução da prescrição ao longo das consultas e de variação percentual da prescrição do suplemento mineral/vitamina D.....	133
ANEXO 4 – XXVI – Gráficos de evolução da prescrição ao longo das consultas e de variação percentual da prescrição da lágrima artificial/substitutos lagrimais.....	133
ANEXO 4 – XXVII – Gráficos de evolução da prescrição ao longo das consultas e de variação percentual da prescrição do imunossupressor.....	134
ANEXO 4 – XXVIII – Gráficos de evolução da prescrição ao longo das consultas e de variação percentual da prescrição de corticosteroides	134
ANEXO 4 – XXIX – Gráficos de evolução da prescrição ao longo das consultas e de variação percentual da prescrição da lágrima artificial/substitutos lagrimais.....	135
ANEXO 4 – XXX – Gráficos de evolução da prescrição ao longo das consultas e de variação percentual da prescrição da lágrima artificial/substitutos lagrimais.....	135
ANEXO 4 – XXXI – Frequência de prescrição dos diferentes princípios ativos	136
ANEXO 4 – XXXII – Transições terapêuticas ao longo das consultas para alguns dos fármacos mais prescritos	138
ANEXO 4 – XXXIII – Frequência das diferentes formas farmacêuticas utilizadas.....	139
ANEXO 4 – XXXIV – Frequência das diferentes vias de administração dos fármacos utilizadas.....	140
ANEXO 4 – XXXV – Frequência, número de sessões, substâncias utilizadas e melhoria dos sintomas face ao protocolo de irrigação das glândulas parótidas	140
ANEXO 4 – XXXVI – Frequência de aplicação das medidas terapêuticas não farmacológicas	142

ANEXO 4 – XXXVII – Gráfico de frequência média de sintomas por cluster em relação à proporção de doentes	142
ANEXO 4 – XXXVIII – Gráficos de evolução dos 17 sintomas analisados ao longo das consultas de controlo	143
ANEXO 4 – XXXIX – Tabela descritiva para a classe terapêutica imunossupressor (prednisolona) e a variável melhoria clínica global	145
ANEXO 4 – XXXX – Tabela descritiva para a classe terapêutica secretogogo (pilocarpina) e a variável melhoria clínica global	145
ANEXO 4 – XXXXI – Tabela descritiva para a classe terapêutica suplemento vitamínico (calcifediol) e a variável melhoria clínica global	145
ANEXO 5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA: ESTUDO CLÍNICO RETROSPETIVO A 5 ANOS	146
ANEXO 5 - I - Testes Qui-quadrado para a relação entre o diagnóstico e o sexo	148
ANEXO 5 - II – Teste t de Student para a relação entre a idade e a idade à data da 1ª consulta.....	148
ANEXO 5 - III – Teste t de Student para a relação entre o diagnóstico e a idade e a idade à data da 1ª consulta	149
ANEXO 5 - IV – Teste Qui-quadrado e U de Mann-Whitney para a relação entre o diagnóstico e a idade à data da 1ª consulta.....	149
ANEXO 5 - V – Teste Qui-quadrado para a relação entre a xerostomia e tumefação glandular.....	150
ANEXO 5 - VI – Teste Qui-quadrado para a relação entre a xerostomia e aftose oral..	151
ANEXO 5 - VII – Teste Qui-quadrado para a relação entre a xerostomia e ardor bucal	151
ANEXO 5 - VIII – Teste Qui-quadrado para a relação entre a tumefação glandular e aftose oral	152
ANEXO 5 - IX – Teste Qui-quadrado para a relação entre a tumefação glandular e ardor bucal	153
ANEXO 5 - X – Teste Qui-quadrado para a relação entre a aftose oral e ardor bucal...	153
ANEXO 5 - XI – Teste Qui-quadrado para a relação entre a xerostomia e diagnóstico	154
ANEXO 5 - XII – Teste Qui-quadrado para a relação entre a xeroftalmia e diagnóstico	154
ANEXO 5 - XIII – Testes estatísticos para avaliação da relação entre exames de diagnóstico e sintomas	155

ANEXO 5 - XIV – Testes estatísticos para avaliação da relação entre exames de diagnóstico	160
ANEXO 5 - XV – Teste Qui-quadrado para a relação entre a biópsia e diagnóstico.....	160
ANEXO 5 - XVI – Teste Qui-quadrado para a relação entre a sialometria não estimulada e diagnóstico.....	161
ANEXO 5 - XVII – Teste Qui-quadrado para a relação entre os testes serológico e diagnóstico	161
ANEXO 5 – XVIII – Teste Qui-quadrado para a relação entre o teste de Schirmer e o diagnóstico	162
ANEXO 5 – XIX – Teste Qui-quadrado para a relação entre o teste OSS e o diagnóstico	162
ANEXO 5 – XX – Teste Qui-quadrado para a relação entre o teste VBS e o diagnóstico	162
ANEXO 5 – XXI – Modelo preditivo para o diagnóstico com base numa regressão logística binária	163
ANEXO 5 – XXII – Curvas ROC por preditor individual.....	163
ANEXO 5 – XXIII – Curva ROC combinada do modelo multivariado	164
ANEXO 5 – XXIV – Variáveis incluídas da clusterização- variáveis clínicas (binárias e contínua).....	164
ANEXO 5 – XXV – Algoritmo k-means utilizado- processo técnico completo.....	165
ANEXO 5 – XXVI – Comparação multinomial por cluster clínico (em comparação com o cluster 2- referência).....	165
ANEXO 5 – XXVII – Gráfico do ESSDAI médio por cluster	166
ANEXO 5 – XXVIII – Frequência de prescrição por classe terapêutica por cluster.....	167
ANEXO 5 – XXIX – Teste do Qui-quadrado por classe terapêutica.....	167
ANEXO 5 – XXX – Diferentes preditores utilizados e a sua relação com a variável melhoria_global.....	167
ANEXO 5 – XXXI – Teste de Fisher para a pilocarpina e prednisolona face à melhoria clínica total	168

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis recolhidas	5
Tabela 2 - Distribuição da amostra por idade, sexo e diagnóstico	7
Tabela 3 – Distribuição da amostra por diagnóstico e pontuação face aos critérios EULAR 2016	14

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência de cada sintoma nos pacientes com e sem SS, respetivamente	8
Figura 2 - Curva ROC por preditor individual e curva ROC combinada do modelo multivariado, respetivamente	14
Figura 3 - Gráfico de evolução temporal da prescrição por classe terapêutica	16
Figura 4 - Gráfico de evolução temporal da prescrição por princípio ativo.....	17
Figura 5 - Frequência média de sintomas por <i>cluster</i>	20
Figura 6 - <i>Boxplot</i> que demonstra a distribuição de ESSDAI por <i>cluster</i> clínico.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides
AR- Artrite Reumatoide
AUC - Área sob a curva AUC
BGSM - Biópsia da glândula salivar menor
CAML - Centro Académico de Medicina de Lisboa
CODS - *Clinical Score of Oral Dryness*
Dor MSK - *Musculoskeletal pain*
ES - Esclerose Sistémica
ESSDAI - *EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index*
ESSPRO - *EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index*
EULAR - *European Alliance Of Associations For Rheumatology*
FR - Fenómeno de Raynaud
FS - Índice de Foco
GCs - Glucocorticoides
IC - Intervalo de Confiança
IX - Índice Xerostomia
LE - Lúpus Eritematoso
OR - *Odds Ratio* OR
OSS - *Ocular Staining Score*
pSS - Síndrome de Sjögren Primária
ROC - *Receiver Operating Characteristic*
SFC - Sialoadenite focal crónica
SPSS® - *Statistical Package for the Social Science*
SS - Síndrome de Sjögren
sSS - Síndrome de Sjögren Secundária
TBUT - Teste Break-up Time
ULS Santa Maria – Unidade Local de Saúde Santa Maria
VBS - *Van Bijsterveld Score*

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sjögren (SS) constitui uma doença crónica imunomediada, que apresenta como alvo as células epiteliais das glândulas exócrinas. ⁽¹⁻³⁾ É marcada por um processo inflamatório crónico desencadeado contra estas células, denotando-se a presença de um intenso infiltrado inflamatório linfocítico, intercalado por unidades acinares intactas. ⁽¹⁾ Este infiltrado é composto maioritariamente por linfócitos T CD4⁺, podendo igualmente apresentar outras células imunológicas. ⁽²⁾ O marcado conjunto imunológico é responsável pela inflamação e respetivo dano glandular com deterioração da função das glândulas. ⁽³⁾

A EULAR (*European Alliance Of Associations For Rheumatology*) aponta que, na Europa, 1 a 23 indivíduos por cada 10 000, experienciam sintomatologia associada à SS, ⁽⁴⁾ sendo as mulheres mais afetadas e existindo uma predileção para o seu surgimento entre a 3^a e 5^a década de vida. ⁽¹⁻³⁾

Em 2016, a EULAR propôs novos critérios de classificação que se baseiam em cinco exames objetivos, e uma pontuação total obtida a partir da soma dos valores atribuídos a cada um destes que se revele positivo. À biópsia da glândula salivar menor (BGSM) com um foco linfocítico traduzido num índice de foco (FS) $\geq 1/4\text{mm}^2$, e à serologia positiva para os anticorpos anti-SSA/Ro, o valor atribuído é mais elevado (3 pontos cada). O “*Ocular Staining Score*” (OSS) com valores ≥ 5 (ou “*Van Bijsterveld Score*” (VBS) ≥ 4) em pelo menos um olho, o teste de *Schirmer* ≤ 5 mm/5 min em pelo menos um olho, e o fluxo de saliva não estimulada ≤ 0.1 mL/min, correspondem a 1 ponto cada. Uma pontuação total ≥ 4 possibilita a atribuição do diagnóstico de SS. ⁽⁵⁾ Distingue-se ainda a Síndrome de Sjögren Primária (pSS), quando esta surge de forma isolada, da Síndrome de Sjögren Secundária (sSS), quando esta surge em associação com uma patologia reumática, sendo as mais comumente destacáveis a artrite reumatoide (AR), o lúpus eritematoso (LE) e a esclerose sistémica (ES). ^(1,3,6)

Alguns estudos referem-se à sintomatologia da SS como uma tríade, marcada por uma secura generalizada, dor e/ou mau estar musculoesquelético e fadiga. ^(1,4) As suas manifestações podem ser glandulares, sendo as glândulas mais frequentemente lesadas as glândulas lacrimais e salivares, onde os sintomas se manifestam sobretudo através de hipossecreção. ^(1,7) No sistema ocular, destaca-se a queratoconjuntivite *sicca*, podendo manifestar-se simultaneamente prurido, sensação de corpo estranho e fotofobia. ⁽⁸⁾ A alteração da composição e do fluxo lacrimal pode ainda culminar no aparecimento de danos na camada lacrimal e no epitélio ocular, sendo exemplos as úlceras e infeções oculares. ^(1,8) Na cavidade oral deparamo-nos com a xerostomia como sintoma mais apontando pelos indivíduos. ^(3,9) A saliva caracteriza-se como um fluido

aquoso que desempenha inúmeras funções a nível da mastigação, deglutição, fala, possibilitando a lubrificação das mucosas orais e proteção. ⁽⁹⁾ Por conseguinte, a diminuição do fluxo salivar, pode conduzir ao aparecimento de múltiplas complicações a nível oral, como o aumento da incidência de lesões de cárie, a perda dentária precoce, dificuldade em mastigar, deglutir ou utilizar elementos protéticos. ⁽¹⁰⁾ Outras manifestações podem ainda ser observadas tanto a nível nasal, como cutâneo. ⁽¹⁾

Não obstante as manifestações glandulares, a SS pode caracterizar-se igualmente pela presença de manifestações extraglandulares complexas e díspares. ⁽¹¹⁾ Salientam-se as manifestações articulares, pela presença de artralguas ou poliartrite não erosiva ⁽³⁾, as musculoesqueléticas, pulmonares, renais, neurológicas, hepáticas, gastrointestinais e hematológicas. ⁽¹¹⁾

O prognóstico da SS embora favorável, existe uma afeção da qualidade de vida dos indivíduos devido à sintomatologia inerente. ^(3,12) Não se detendo uma cura para esta patologia, urge a necessidade de adotar medidas terapêuticas que visam a melhoria dos sintomas e prevenção de eventuais complicações associadas. ⁽¹³⁾ Estas medidas devem ser específicas para cada indivíduo, de acordo com a atividade da doença, sintomatologia bem como a presença e/ou extensão das manifestações extraglandulares, e analisada por uma equipa multidisciplinar de reumatologistas, oftalmologistas, médicos dentistas e outros profissionais de saúde. ^(3,4,14)

A educação e consciencialização do paciente desempenham um papel fundamental e devem estar integradas na primeira linha da atuação. ⁽⁴⁾ Estas concentram-se na identificação de comportamentos diários potencialmente nocivos e sua alteração, apelando à adoção de medidas como consumo frequente de água, evitar bebidas cítricas e alcoólicas e determinados ambientes, como ambientes secos, com fumos e poeiras, cessação tabágica, entre outras. ⁽³⁾

De acordo com a EULAR, a primeira abordagem terapêutica para a sintomatologia associada à secura deve ser o alívio sintomático recorrendo a terapias tópicas. Destaca ainda a possibilidade de serem consideradas terapêuticas sistémicas para o tratamento da doença sistémica ativa, recorrendo à utilização de terapias imunomoduladoras/imunossupressoras sistémicas (glucocorticoides (GCs), agentes antimaláricos, agentes imunossupressores, imunoglobulinas intravenosas e biológicos). ^(4,15)

Face as inúmeras opções de esquemas terapêuticos disponíveis, não existe ainda um consenso, pelo que, as decisões baseiam-se na prática quotidiana e opinião do especialista em questão, não raras as vezes com evidências científicas de baixa qualidade. ⁽⁶⁾ Torna-se, deste modo, crucial o estudo mais exaustivo desta temática no sentido de melhorar a qualidade de vida inerente a indivíduos com SS.

1.1 Enquadramento do Estudo

A SS apresenta-se como uma entidade clínica de elevada heterogeneidade, tanto no espectro sintomatológico como nas opções terapêuticas disponíveis. A inexistência de consenso universal relativamente à abordagem mais eficaz, aliada à variabilidade da evidência científica, reforça a necessidade de caracterizar a prática clínica em contextos específicos.

O presente estudo tem, assim, como propósito analisar a realidade do Serviço de Estomatologia da Unidade Local de Saúde (ULS) Santa Maria no que respeita às estratégias terapêuticas instituídas em doentes com diagnóstico de SS. Pretende-se verificar os esquemas farmacológicos e não farmacológicos mais frequentemente adotados, a sua relação com a evolução clínica e a forma como estes se enquadram numa perspetiva de medicina centrada no paciente e atenta aos custos, em consonância com os princípios atuais de uma prática clínica baseada em valor.

2. OBJETIVOS

O presente estudo observacional retrospectivo descritivo de série de casos tem como objetivo principal caracterizar a SS numa população pertencente ao Serviço de Estomatologia da ULS Santa Maria, identificando os esquemas terapêuticos mais frequentemente instituídos e a sua relação com a evolução clínica, no enquadramento de uma prática de medicina centrada no paciente e atenta aos custos.

2.1 Objetivos específicos

- Caracterizar a amostra quanto ao sexo, idade, motivo da consulta, diagnóstico de SS, sinais e sintomas associados, bem como exames de diagnóstico realizados;
- Caracterizar os esquemas terapêuticos prescritos, discriminando grupos farmacológicos, princípios ativos, formas farmacêuticas, vias de administração, dosagens, intervalos de toma e duração do tratamento;
- Avaliar a relação entre o motivo da consulta e os esquemas terapêuticos mais prescritos, bem como a associação entre os diferentes regimes instituídos e o controlo dos períodos de agudização de doença.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Delineamento Experimental

O estudo foi realizado na ULS Santa Maria, tendo como população-alvo os pacientes seguidos no Serviço de Estomatologia. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, descritivo, do tipo série de casos, com um período de 5 anos (2020–2024). A recolha de dados baseou-se exclusivamente na análise dos registos clínicos existentes, sem contacto direto com os pacientes.

3.1.1 Questões éticas e deontológicas

Para a realização deste estudo, foi requerida autorização à Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa (CAML), por se tratar de uma investigação que envolve a recolha de dados pessoais. Todos os documentos necessários à aprovação do estudo foram submetidos à entidade em questão, nomeadamente uma carta de autorização (Anexo 1 – I) e um questionário da Comissão de Ética (Anexo 1 – II). O pedido em questão foi deferido a 4 de novembro de 2024, tendo posteriormente sido obtido o parecer favorável e aprovação da realização do presente estudo (Anexo 1 - III e IV).

3.2 Amostra Populacional

A amostra incluiu todos os pacientes com idade ≥ 18 anos acompanhados na consulta multidisciplinar de SS entre 2020 e 2024, que envolve avaliação conjunta pelas especialidades de Estomatologia, Oftalmologia e Reumatologia. Não foram definidos outros critérios de exclusão além da idade mínima.

3.2.1 Número de casos

A pesquisa na base de dados do Serviço de Estomatologia da ULS Santa Maria, no intervalo de tempo compreendido entre 1 de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2024, identificou 765 processos clínicos. Foram excluídos 296 processos por:

1. falta de comparência do paciente à consulta de Estomatologia (n=10);
2. ausência de diagnóstico definitivo por falta ou indisponibilidade dos exames necessários (n=286).

A amostra final estudada foi constituída por 469 pacientes, dos quais 278 apresentavam diagnóstico confirmado de SS.

3.3 Recolha e confidencialidade dos dados

Os dados recolhidos com base nos diários clínicos analisados, foram registados em dois cadernos de recolha de dados, desenvolvidos em formato de tabela, no *Microsoft Excel*[®] e apresentados em anexo (Anexo 2). No primeiro caderno, constavam os números de processo dos pacientes analisados aos quais se fez corresponder um número aleatório (número de projeto), para impedir a sua identificação. Para a manutenção da confidencialidade dos dados, e segundo o artigo 89.º do Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de abril de 2016 (Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados, RGPD) ⁽¹⁶⁾, procedeu-se à eliminação deste primeiro caderno para que não fosse possível a associação entre qualquer indivíduo e os dados recolhidos. O segundo caderno apresentava duas folhas, sendo que, na primeira, o número de projeto estava unicamente associado ao sexo, data de nascimento, idade do paciente e idade à data da 1ª consulta, enquanto a segunda folha consigna todos os restantes dados recolhidos, descritos na Tabela 1, associados ao número de projeto.

Tabela 1 – Variáveis recolhidas

1) Sexo	13) Índice Xerostomia (IX)
2) Data de nascimento	14) <i>Clinical Score of Oral Dryness</i> (CODS);
3) Idade	15) <i>EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index</i> (ESSDAI);
4) Data 1ª consulta no serviço de Estomatologia	16) <i>EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index</i> (ESSPRI);
5) Motivo da consulta	17) Esquema terapêutico: a) Grupo farmacológico; b) Princípio ativo; c) Forma farmacêutica; d) Via de administração; e) Dose; f) Intervalo; g) Duração.
6) Serviço onde decorreu a última consulta	
7) Tipologia de SS	
8) Patologia degenerativa associada	
9) Diagnóstico Diferencial	
10) Sinais e Sintomas	
11) Resultado dos exames de diagnóstico a) BGSM do lábio inferior b) Presença de anticorpos anti-SSA/Ro c) Teste Ocular OSS e VBS	

d) Teste Ocular de <i>Schirmer</i> ; e) Sialometria não estimulada	19) Protocolo de irrigação das glândulas
12) Exames complementares a) Ecografia Glândulas Salivares b) Teste Ocular Break-up Time (BUT)	

Para cada variável, foram atribuídos códigos para possibilitar a sua posterior análise estatística, encontrando-se estes descritos no Anexo 3.

3.4 Análise Estatística

Para a análise estatística do presente estudo retrospectivo, recorreu-se ao software de análise estatística de dados do IBM SPSS® (*Statistical Package for the Social Science*), versão 30.0. Para as variáveis categóricas, calcularam-se frequências absolutas e relativas, bem como intervalos de confiança de 95% (IC 95%) pelo método de *Clopper-Pearson*. Para a comparação de proporções, aplicou-se o teste do Qui-quadrado de *Pearson*. Para variáveis contínuas, utilizaram-se medidas de tendência central e dispersão, recorrendo-se ao teste t de *Student* para comparação de médias.

Adicionalmente, sempre que adequado, foram aplicados testes não paramétricos, como o teste U de *Mann-Whitney*, e análises multivariadas, incluindo regressão logística e modelos de predição diagnóstica. Procedeu-se ainda a uma análise de *clusters* (*two-step cluster analysis*) para identificação de subgrupos clínicos, bem como à avaliação da evolução longitudinal da sintomatologia ao longo das consultas de seguimento.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

A amostra inicial, obtida após pesquisa na base de dados do Serviço de Estomatologia da ULS Santa Maria, no período considerado, totalizava 765 pacientes (Anexo 4 – II e III). Após exclusão de 296 processos por motivos anteriormente apontados no ponto 3.2.1., a amostra final fez um total de 469 pacientes. Dos 469 processos analisados, cerca de 59.3% (n=278) destes apresentam um diagnóstico de SS, tendo aos restantes 40.7% (n=191) sido atribuído um diagnóstico distinto de SS (Anexo 4 - I).

4.1.1 Sexo e idade

Ambos os grupos exibiram uma manifestação não homogênea quanto ao sexo, com diferenças estatisticamente relevantes ($p=0.017$) (Anexo 5 – I). Denota-se uma maior incidência no sexo feminino, constituindo o sexo masculino cerca de 10% ($n=27$) dos pacientes com diagnóstico de SS, reduzindo esta percentagem para menos de metade (menos de 4%) nos pacientes remanescentes (Tabela 2) (Anexo 4 - IV). Relativamente à idade, os valores encontram-se compreendidos entre os 21 e os 95 anos, sendo a distribuição por faixas etárias semelhantes nos 2 grupos (Tabela 2). No caso de pacientes com SS, a maior concentração verificou-se na faixa etária dos 61-70 (27%, $n=75$), enquanto a menor na faixa dos ≥ 80 anos (2.2%, $n=6$), sendo a média de idades à data da 1ª consulta, em ambos os casos, próxima de 57 anos ($p=0.859$) (Anexo 4 - V). Observou-se igualmente uma manifestação de sintomas tendencialmente mais precoce nas mulheres, considerando que a média de idades à data da 1ª consulta se manifestou inferior (56.2 anos) quando comparada com a dos homens (59.59 anos) (Anexo 4 – VI). Todavia, não se constatarem diferenças estatisticamente significativas na idade entre indivíduos com e sem SS, tanto à data da recolha dos dados como à data da primeira consulta, sendo esta conclusão corroborada pelos testes t de *Student* ($p=0.804$ e $p=0.857$, respetivamente) Qui-quadrado e *Mann-Whitney* ($p > 0.05$) (Anexo 5 – II e IV).

Tabela 2 – Distribuição da amostra por idade, sexo e diagnóstico.

	SS (n=278)	Outros (n=191)	p-value
Sexo			
Feminino	251 (90.3)	184 (96.3)	0.017
Masculino	27 (9.7)	7 (3.7)	
Idade 1.ª consulta			
Média (DP)	56.5 (14.4)	56.8 (13.2)	0.859
Mediana	58 (19-92)	57 (20-83)	0.985
(Mín.Máx.)			
≤ 30	9 (3.2)	8 (4.2)	0.465
31-40	36 (12.9)	16 (8.4)	
41-50	47 (16.9)	38 (19.9)	
51-60	59 (21.2)	52 (27.2)	
61-70	75 (27.0)	44 (23.0)	
71-80	15 (16.5)	28 (14.7)	
≥ 80	6 (2.2)	5 (2.6)	

4.2 Sintomatologia associada

Vários foram os sintomas considerados, entre os quais envolvimento articular (presença de artralguas e/ou artrite), envolvimento sistémico, xerostomia, xerofalmlia, xerose cutânea, xerose vaginal, tumefação glandular, aftose oral, ardor bucal, fenómeno de Raynaud (FR), dor MSK, envolvimento constitucional, fadiga e cansaço, sudorese, sono não reparador, cefaleias, perda ponderal, lesões cutâneas, parestesias, envolvimento hematológico, leucopénia e outros envoltimentos (renal, pulmonar, gastrointestinal, etc) (Figura 1) (Anexo 4 – VII e VIII).

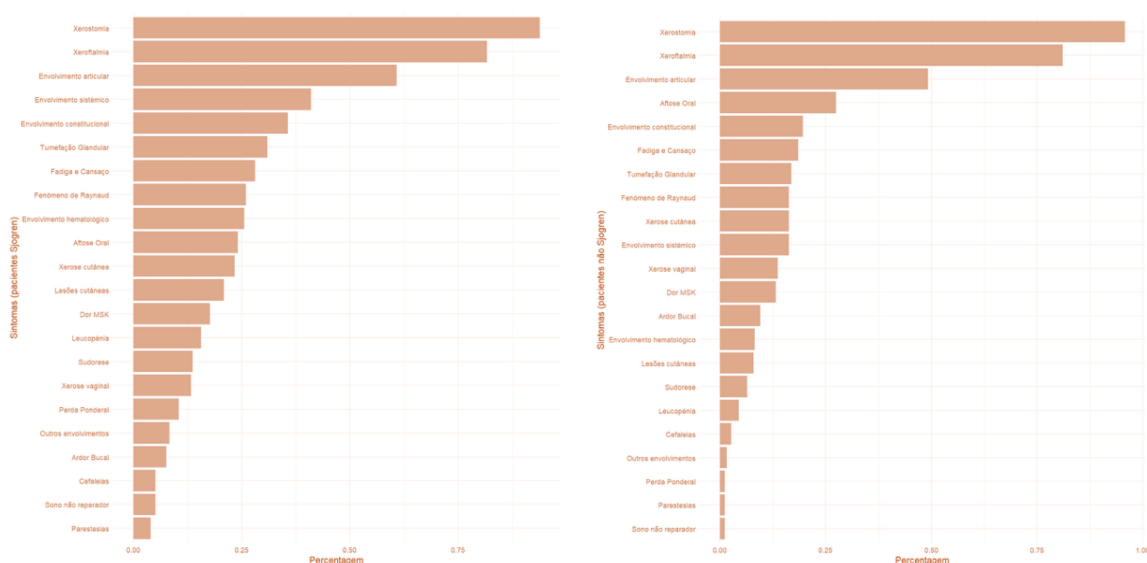


Figura 1 - Prevalência de cada sintoma nos pacientes com e sem SS, respetivamente.

4.2.1 Manifestações glandulares

4.2.1.1 Manifestações orais

Dentro das manifestações que à cavidade oral dizem respeito, destacam-se a sensação de boca seca relatada pelos doentes (xerostomia), a aftose oral, a tumefação glandular e o ardor bucal. A xerostomia representou o sintoma mais frequentemente relatado, tanto nos indivíduos com SS (93.9%), como nos indivíduos sem SS (95.2%). A aftose oral, por sua vez, verificou-se em apenas 67 pacientes com SS (24.1%), sendo esta percentagem superior em pacientes não SS (27.2%). Já a tumefação glandular, foi apontada por 86 dos pacientes com SS (30.9%) e apenas por 32 dos pacientes sem SS (16.75%). A presença de ardor bucal revelou-se mais esporádica, apresentando-se na base do gráfico como um dos sintomas menos comuns, com 21 dos pacientes SS (7.6%) e 18 dos pacientes sem SS (9.4%) a afirmarem positivamente a sua presença. Correlacionou-se estes 4 sintomas de modo a averiguar a presença de uma associação

estatisticamente significativa (Anexo 5 – V-X). Verificou-se esta associação entre a xerostomia e a aftose oral ($p=0.005$) (Anexo 5 – VI), constatando-se que a presença de xerostomia torna mais provável a manifestação de aftose oral, bem como entre a xerostomia e o ardor bucal ($p=0.037$) (Anexo 5 - VII). O teste Qui-quadrado de *Pearson* revelou ainda uma associação estatisticamente significativa entre a tumefação glandular e o ardor bucal ($\chi^2=3.960$; $p=0.047$) (Anexo 5 – IX), tendo o teste exato de *Fisher* confirmado esta tendência ($p=0.040$, unilateral), ainda que a correção de continuidade de *Yates* (mais conservadora) não tenha atingido significância ($p=0.072$), o que sugere alguma cautela na interpretação deste resultado. Mais se acrescenta o facto de não se ter constatado uma relação estatisticamente relevante entre a presença da SS e a presença de xerostomia ($p=0.191$) (Anexo 5 – XI).

4.2.1.2 Manifestações oculares, cutâneas e vaginais

Para além da xerostomia, foi igualmente avaliada a afeção de outras glândulas exócrinas como as glândulas lacrimais produtoras da lágrima, cuja afeção pode culminar em xeroftalmia, glândulas sebáceas e sudoríparas presentes na pele, que podem conduzir à xerose cutânea e das glândulas produtoras de muco vaginal, que podem levar a xerose vaginal. A xeroftalmia foi o segundo sintoma mais destacado pelos dois grupos em análise ($n=227$, 81.65% dos pacientes com SS e $n=154$, 80.6% dos pacientes sem SS). Ainda assim, não foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significativa entre a presença da SS e a xeroftalmia ($p=0.751$) (Anexo 5 – XII). Já no que diz respeito à xerose cutânea e vaginal, estas demonstraram-se menos frequentes afetando 23.4% ($n=65$) e 13.3% ($n=37$), respetivamente, dos pacientes com diagnóstico de SS.

4.2.2 Manifestações extraglandulares

4.2.2.1 Envolvimento articular

Dentro das manifestações articulares, o terceiro sintoma mais frequente nos pacientes com e sem SS, salientam-se as artralguas e artrites. Aproximadamente 60.8% ($n=169$) dos doentes com SS apresentaram manifestações articulares, de entre os quais 11.5% ($n=32$) apresentaram artrites, 33.1% ($n=92$) artralguas, 3.95% ($n=11$) referiam ambas e 12.23% ($n=34$) apresentaram manifestações articulares sem que estas tenham sido especificadas. Já nos pacientes sem SS, apenas 49.1% ($n=94$) denotaram esta tipologia de manifestação.

4.2.2.2 Envolvimento constitucional

O envolvimento constitucional, correspondeu, nos 2 grupos em análise, ao quinto sintoma mais referido na consulta inicial de diagnóstico, embora a sua percentagem se reflita maior nos pacientes com SS (35.6%) quando comparada com a dos pacientes sem SS (19.4%). Algumas das manifestações constitucionais da síndrome analisadas foram a fadiga e cansaço, a perda ponderal e a sudorese, representando estas 28.1% (n=78), 10.4% (n=29) e 13.7% (n=38), respetivamente, dos pacientes com diagnóstico de SS.

4.2.2.3 Envolvimento hematológico e vascular

De entre os pacientes com SS, verificou-se um envolvimento hematológico em 71 indivíduos (25.5%), sendo que destes, 39 apresentaram leucopénia (14%), não havendo informação face à presença desta em 28 doentes (10.1%). Os restantes 4 indivíduos com envolvimento hematológico, manifestaram trombocitopenia, ao invés de leucopénia. O envolvimento vascular, prendeu-se sobretudo pela avaliação do FR, afetando 72 dos 278 pacientes (25.9%) com diagnóstico de SS e apenas 31 (16.2%) do grupo oponente.

4.2.2.4 Envolvimento cutâneo

Para além da secura cutânea, a SS pode ainda promover o desenvolvimento de algumas lesões cutâneas, tendo tal se verificado em 58 (20.9%) dos pacientes com SS. De entre as possíveis lesões destacam-se o *rash*, a púrpura, o prurido, a fotossensibilidade, o exantema e o eritema, podendo estas manifestar-se de forma isolada ou combinada. A prevalência de cada um dos tipos de lesões cutâneas anteriormente mencionados tanto nos indivíduos com SS como nos sem, encontra-se detalhada no Anexo 4 – VII e VIII.

4.2.2.5 Outros envolvimento e sintomas

Embora em percentagens menos significativas, nos pacientes com SS verificou-se afeção de outros sistemas sendo exemplos o renal (1.8%, n=5), pulmonar (1.4%, n=4), neurológico (1.4%, n=4), linfático (0.7%, n=2), hepático (0.4%, n=1), gastro-intestinal (0.4%, n=2) e adenopático (3.58%, n=10).

Para além de todos os sintomas já referidos, observou-se igualmente que 17.6% (n=49) dos pacientes com SS referiam apresentar *musculoskeletal pain* (Dor MSK), 5% (n=14) afirmaram não usufruir de um sono reparador e um mesmo número sofria de cefaleias constantes. As parestesias afetaram um total de 11 doente com SS (4%).

4.3 Exames de diagnóstico

Os exames de diagnóstico incluíram a BGSM do lábio inferior, sialometria não estimulada, testes imunológicos (deteção da presença dos anticorpos anti-SSA/Ro), testes oculares, entre os quais, de *Schirmer*, OSS e VBS. Os resultados destes exames foram comparados entre si e entre os sintomas avaliados para identificar alguma associação estatisticamente significativa (Anexo 5 – XIII e XIV).

4.3.1. BGSM do lábio inferior

O resultado da BGSM, um dos exames efetuados com maior relevância diagnóstica, foi apresentado pela presença ou ausência de sialoadenite focal crónica (SFC), ou apenas pela presença de infiltrado inflamatório (Anexo 4 – IX). Por vezes, este resultado surgia traduzido sob a forma de FS, isto é, o número de focos, com um foco a representar um aglomerado de ≥ 50 células, em 4mm^2 de área de tecido glandular. Para efeitos de diagnóstico de SS, considera-se um resultado de biópsia positivo, quando o $\text{FS} \geq 1$, ou quando se denota a presença de SFC. Analisando os resultados obtidos, constatamos que a SFC só se verificou em pacientes com SS, nomeadamente em cerca de 54.6% destes, ao passo que nos indivíduos sem SS, se observou, no pior cenário, sialoadenite crónica inespecífica (2.6%, $n=5$), insuficiente para atribuição do critério (Anexo 4 – X). Verificou-se ainda um total de 35 (7.5%) casos omissos, um valor reduzido que revela a elevada taxa de utilização do exame em questão. Verificou-se ainda que BGSM foi positiva em cerca de 65% dos doentes SS, não se registando qualquer resultado positivo nos pacientes sem SS, o que indica a forte sensibilidade deste procedimento e que a presença da SS está fortemente associada ao resultado da BGSM do lábio inferior ($p < 0.001$) (Anexo 5 - XV).

4.3.2. Sialometria não estimulada

A sialometria não estimulada registou valores entre os 0ml e os 7.68ml, nos 5 minutos totais de duração do exame, com uma média de cerca de 1.14ml/5minutos, isto é, 0.23ml/minuto (Anexo 4 - XI). De entre os pacientes com SS, apenas 93 dos 278 apresentam um valor de sialometria $\leq 0.1\text{ml}/\text{minuto}$ (33.45%), com um número de casos omissos a representar cerca de 25% ($n=69$). No caso dos pacientes sem diagnóstico de SS, 23% destes ($n=44$) apresentam como resultado da sialometria um valor $\leq 0.1\text{ml}/5\text{minutos}$, com um número de casos omissos semelhante ao anterior (24%, $n=46$) (Anexo 4 – XII). Ainda assim, o exame de determinação da quantidade de produção salivar mostra uma associação com a presença de SS ($p < 0.001$), isto

é, os indivíduos com SS têm uma probabilidade significativamente maior de apresentar hipossalivação medida por este exame (Anexo 5 – XVI).

4.3.3 Teste imunológico

Quanto aos testes imunológicos que detetam a presença dos anticorpos anti-SSA/Ro o comportamento é bastante díspar sendo a quase totalidade dos pacientes detentores de SS, anti-SSA positivos (21.4%, n=255) enquanto os não SS são, na quase totalidade, anti-SSA negativos (94.7%, n=180) (Anexo 4 – XIII). Estes resultados, concluem uma associação extremamente significativa entre as variáveis em análise ($p<0.001$), o que sugere que a positividade para anti-SSA/Ro é um forte marcador associado ao diagnóstico da doença (Anexo 5 – XVII).

4.3.4 Teste oculares

Os testes OSS e VBS foram realizados em apenas 100 e 101, dos 469 pacientes em estudo, o que traduz cerca de 21% da amostra. Em contrapartida, o teste de *Schirmer* demonstrou ser mais utilizado, correspondendo os valores omissos a apenas 56 pacientes (11.9%) (Anexo 4 – XIV). No que diz respeito ao teste de *Schirmer*, 174 indivíduos com SS (62.6%) apresentam um resultado $\leq 5\text{mm}/5\text{minutos}$. Nos indivíduos sem SS, embora o valor seja inferior ao valor anteriormente apresentado, denota-se ainda elevado (n=77, 40.3%) (Anexo 4 – XV). Todavia, os resultados indicam uma associação significativa ($p<0.001$) entre o diagnóstico de SS e o teste de *Schirmer* (Anexo 5 – XVIII). Apenas 5 e 7 pacientes dos 100 apresentaram simultaneamente um resultado positivo no Teste de *Schirmer* e no teste OSS e VBS, respetivamente (5% e 7%) (Anexo 4 – XVI), tendo-se verificado que estes 2 testes oculares geram um reduzido número de resultados positivos em ambos os grupos, embora a positividade seja mais comum nos pacientes SS (Anexo 4 – XVII). No entanto, não existe uma associação significativa da presença da síndrome com o resultado do teste OSS ($p=0.070$) nem com o resultado da VBS ($p=0.106$) (Anexo 5 – XIX e XX).

4.4 Exames Complementares

4.4.1 Ecografia das glândulas salivares

Relativamente à ecografia das glândulas parótidas, constata-se que cerca de 3/4 dos pacientes sem SS (n=144) se situam nas categorias inferiores da classificação de OMERACT, 0 e 1. No que diz respeito aos pacientes com SS, apenas pouco mais de 20% (n=51) se situam na classificação 0. Na categoria 3 de OMERACT observa-se quase em exclusivo doentes com SS, à exceção de apenas um paciente sem SS. No caso da ecografia das glândulas submandibulares,

observa-se um comportamento semelhante ao verificado nas parótidas com mais de metade dos pacientes sem SS (n=125, 65.4%) na categoria 0 e 1 e mais de metade dos pacientes com SS nas categorias 2 e 3 (n=147, 54.6%). Porém, consta-se a presença de um número superior de pacientes sem SS na categoria mais alta (n=5, 3%) (Anexo 4 – XVIII).

4.5 Modelo preditivo para o diagnóstico de SS

Desenvolveu-se um modelo preditivo para diagnosticar a SS, com recurso a regressão logística binária, tendo como base sintomas exames de diagnóstico relevantes, nomeadamente a xerostomia, o envolvimento articular, a sialometria e os testes imunológicos. (Anexo 5 – XXI) A variável dependente correspondeu à presença ou ausência da síndrome, e os preditores foram selecionados com base na significância estatística obtida nos testes univariados ($p < 0.05$). Concluiu-se que a presença de anticorpos anti-SSA/Ro constitui o fator mais fortemente associado ao diagnóstico, aumentando a sua probabilidade em quase 291 vezes, com $p < 0.001$ e um intervalo de confiança estreito. Concomitantemente, a sialometria positiva também representa um preditor estatisticamente significativo, aumentando a probabilidade de diagnóstico em cerca de 4.6 vezes. A xerostomia, por sua vez, demonstrou um *p-value* próximo do limiar de significância (0.053), o que sugere que, embora não tenha atingido significância estatística, pode deter relevância clínica, principalmente quando em associação com outros fatores. A presença de envolvimento articular, apesar do valor de *Odds Ratio* (OR) > 1, não se manifestou significativa para o diagnóstico após um ajuste multivariado, o que reflete que, embora isoladamente a sua presença parece aumentar o risco, não é um fator suficientemente forte para prever o diagnóstico. ($p = 0.128$).

A análise das curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) individuais para os quatro preditores binários da presença da SS (Figura 2), nomeadamente da área sob a curva (AUC), corroboram o anteriormente mencionado, demonstrando que o teste imunológico apresenta uma excelente discriminação entre pacientes com e sem SS (AUC ≈ 0.95), a sialometria uma discriminação modesta (AUC ≈ 0.63), a xerostomia uma discriminação fraca, embora com algum valor clínico (AUC ≈ 0.58) e o envolvimento articular um valor de AUC próximo do aleatório (AUC ≈ 0.54) (Anexo 5 – XXII). Quando examinamos a curva ROC combinada do modelo multivariado (Figura 2), constatamos que a AUC se apresenta ≈ 0.96 , o que indica a elevada capacidade discriminativa do modelo na distinção entre pacientes com e sem diagnóstico de SS, isto é, os preditores analisados produzem um modelo altamente eficaz (Anexo 5 – XXIII).

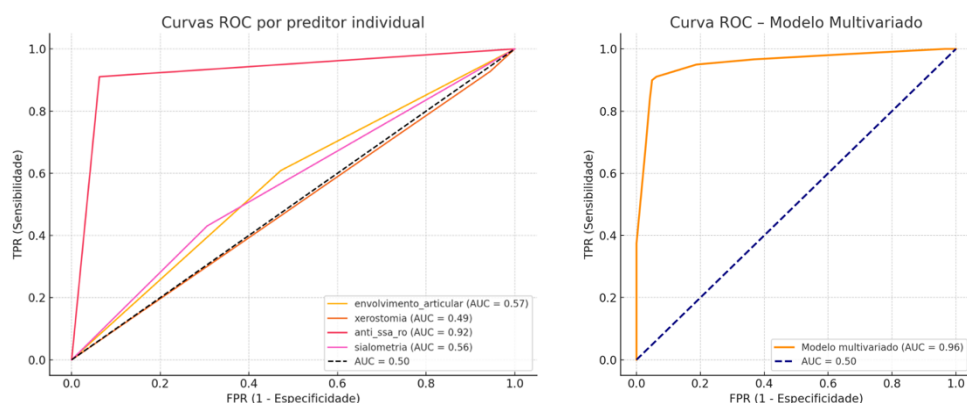


Figura 2 – Curva ROC por preditor individual e curva ROC combinada do modelo multivariado, respetivamente.

4.6 Diagnóstico

A SS subdivide-se em 2 tipos, primária e secundária, consoante se esta se manifesta secundariamente à presença de uma doença reumatológica pré-existente. Na amostra em estudo, determinou-se que a tipologia mais prevalente é claramente a primária, ultrapassando os 80% (Anexo 4 – XIX). Dentro da sSS, a patologia degenerativa pré-existente que mais se verificou foi o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), com cerca de 25 dos 46 pacientes com SS secundária (54.3%), seguido da AR, com 36.9% dos diagnósticos atribuídos (n=17) (Anexo 4 - XX). No que diz respeito à concordância entre a classificação tradicional e a classificação ACR/EULAR 2016, relativamente aos pacientes com SS, estas coincidem em 466 dos 469 indivíduos (99.4%). Os critérios ACR/EULAR 2016 revelam uma total concordância no caso dos indivíduos sem SS, o que não se sucede com 3 indivíduos diagnosticados SS (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição da amostra por diagnóstico e pontuação face aos critérios EULAR 2016

		Critérios ACR/EULAR 2016									Total	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8		9
Diagnóstico de	Sim	0	0	0	3	118	28	56	50	22	1	278
	Não	81	78	22	10	0	0	0	0	0	0	191
Total		81	78	22	13	118	28	56	50	22	1	469

4.7 Consultas de controlo

No que concerne às consultas de controlo, o máximo de consultas verificadas foi de 23, sendo que apenas um dos indivíduos (0.35%) alcançou este número de consultas.

Concomitantemente, 18 indivíduos não apresentaram seguimento após a consulta inicial de diagnóstico (6.47%), totalizando 0 consultas de controlo. A média de consultas por paciente foi cerca de 4 (\approx 4.48) consultas de controlo, registando-se mais de metade dos doentes com SS ($n=158$, 56.8%) com um número igual ou inferior a este. (Anexo 4 - XXI).

4.8 Terapêutica farmacológica instituída

A terapêutica instituída registada corresponde apenas aos pacientes com diagnóstico de SS, não se tendo procedido à recolha dos fármacos prescritos em pacientes com diagnóstico distinto de SS. A lista obtida demonstrou-se vasta, observando-se uma grande diversidade de fármacos e esquemas terapêuticos farmacológicos selecionados, à semelhança do já observado relativamente à sintomatologia. Dos processos analisados, apenas 4 indivíduos (1.44%) com SS não foram submetidos a qualquer terapêutica farmacológica. Focando nos restantes, a média de fármacos prescritos por indivíduo foi de 4.08, sendo este valor semelhante à média de fármacos prescritos por consulta (4.3) (Anexo 4 - XXII). Verificou-se um aumento progressivo no número médio de fármacos prescritos por consulta até à consulta de controlo 7, havendo depois uma estagnação até à consulta de controlo 11, sofrendo este valor algumas oscilações a partir desta e até à última consulta registada (consulta de controlo 23).

4.8.1 Grupos farmacológicos

A análise da terapêutica instituída na amostra de doentes com SS revelou uma grande heterogeneidade nos grupos farmacológicos utilizados, destacando-se mais de 10 classes farmacológicas distintas (Anexo 4 - XXIII).

Entre os grupos identificados, destacam-se os suplementos vitamínicos que representam a classe mais frequentemente prescrita, perfazendo cerca de 20% da totalidade dos fármacos prescritos. Examinando o gráfico da variação percentual de prescrição entre consultas consecutivas, denota-se múltiplas oscilações ao longo das 23 consultas de controlo, tanto para o suplemento mineral/vitamina D, como para o suplemento vitamínico (Figura 2). A prescrição inicial é bastante elevada, com uma frequência superior a 20% nas primeiras consultas (até à consulta 6), verificando-se, após esse período, uma redução progressiva da prescrição, com estabilização em valores residuais (<5%) a partir da consulta 10 (Anexo 4 – XXIV e XXV).

Seguem-se os substitutos lacrimais ou lágrima artificial, que constituíram cerca de 15% da totalidade de prescrições, cuja evolução ao longo das consultas de controlo se mostrou

semelhante aos suplementos vitamínicos, com uma prescrição particularmente elevada no início do seguimento com uma posterior queda acentuada e progressiva a partir da consulta de controlo 3 (Anexo 4 – XXVI).

Os anti-maláricos, imunomoduladores de primeira instância, assumem uma percentagem igualmente significativa da totalidade das prescrições (14.4%), tendendo a sua prescrição a manter-se mais ou menos constante ao longo do tempo. Concomitantemente, os grupos farmacológicos com ação imunossupressora, entre os quais os antimetabólicos e alguns dos antirreumáticos, exibem um comportamento semelhante (Anexo 4 – XXVII), representando cerca de 7.5% da totalidade de prescrições realizadas ao longo das consultas.

Os corticosteroides, de onde se destacam os GCs, ocupam a quarta posição no que diz respeito aos grupos farmacológicos mais prescritos (8.3%). A análise dos gráficos de variação percentual da prescrição, bem como o de frequência absoluta, mostram uma tendência decrescente clara ao longo das consultas, o que confirma a estratégia terapêutica típica de redução gradual de corticoides após estabilização do quadro clínico. As variações percentuais negativas sucessivas indicam reduções cumulativas, enquanto os picos pontuais de subida sugerem possíveis reintroduções temporárias em casos específicos. (Anexo 4 – XXVIII).

Na lista apresentada, destacam-se ainda os secretagogos, representando 6.7% dos fármacos prescritos, e os grupos com ação neuromoduladora, como os anticonvulsivantes e protetores vasculares (6.1%), cuja tendência de prescrição se revelou bastante oscilatória, com reduções cumulativas ao longo das demais consultas (Anexo 4 – XXIX e XXX).

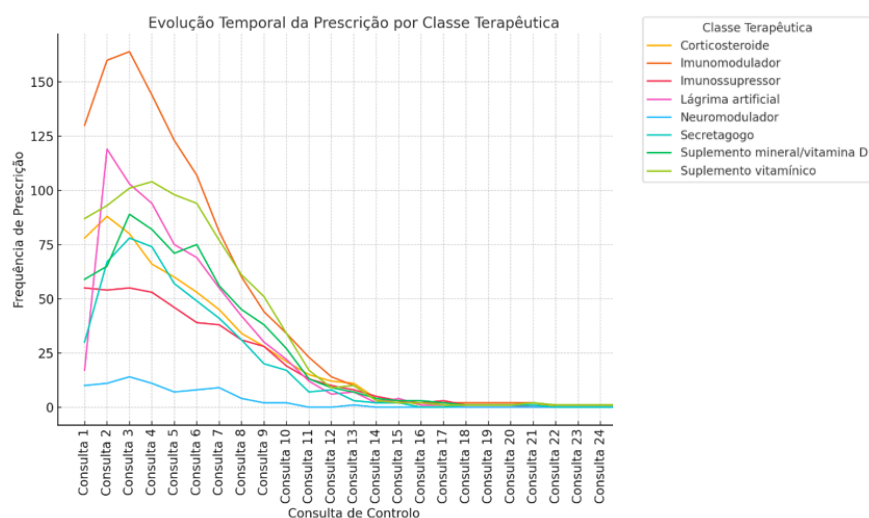


Figura 3 – Gráfico de evolução temporal da prescrição por classe terapêutica.

4.8.2 Princípios ativos

De entre os 55 princípios ativos distintos constatados, destacam-se a hidroxicloroquina, somando 14.3% da totalidade das prescrições, o carbonato de cálcio + colecalciferol (8.6%), a trealose (7.9%), a prednisolona (7.7%) e a pilocarpina (6.7%). Com percentagens inferiores, mas ainda assim relevantes, surge a combinação ácido málico+xilitol+ fluoreto de sódio (5.9%), a ciclobenzaprina (4.9%) e o metotrexato (3.4%) (Anexo 4 – XXXI).

Debruçando a atenção sob o gráfico de evolução temporal de prescrição relativamente aos 10 princípios ativos mais utilizados (Figura 3), destaca-se a queda progressiva da prescrição ao longo das consultas para a maioria dos destes, nomeadamente entre a consulta 1 e a consulta 5. Para além disso, poucos fármacos mantêm prescrições contínuas até consultas mais avançadas, sendo a maioria descontinuada ao longo do seguimento. Entre os fármacos com prescrição mais sustentada, destacam-se a hidroxicloroquina e a prednisolona, cuja utilização se mantém relativamente estável durante um número considerável de consultas subsequentes. A pilocarpina manifestou com comportamento idêntico, evidenciando uma curva de prescrição prolongada. Por outro lado, princípios ativos como a trealose, o carbonato de cálcio + colecalciferol, e a ciclobenzaprina demonstraram padrões de prescrição pontual, com picos agudos seguidos de redução rápida. A combinação de ácido málico, xilitol e fluoreto de sódio, bem como o metotrexato, apresentaram uma tendência de prescrição mais restrita e localizada. Evidenciou-se ainda uma manutenção de prescrição para a maioria dos princípios ativos, com poucas introduções e suspensões ao longo das consultas (Anexo 4 – XXXII).

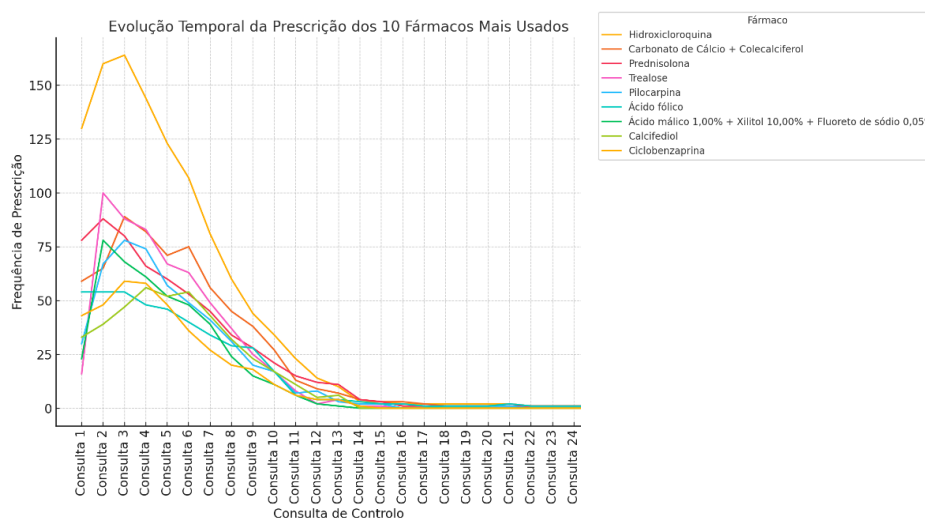


Figura 4 - Gráfico de evolução temporal da prescrição por princípio ativo.

4.8.3 Formas farmacêuticas

A par com a variedade de princípios ativos e grupos farmacológicos, as formas farmacêuticas com que estes se apresentaram demonstraram-se igualmente diversas, embora com particular evidência de uma forma farmacêutica, o comprimido, perfazendo 67% das prescrições totais. Entre as formas mais utilizadas, verifica-se o gel (11%), spray (7.7%) e colírio (6.4%), com menos incidência de pomada (0.6%), pasta (n=3) e supositório (n=2) (Anexo 4 – XXXIII).

4.8.4 Vias de administração

Quanto à via de administração, destacam-se 6 vias distintas, oral, ocular, cutânea, endovenosa, vaginal e retal. Dentro destas, existe um claro destaque da via oral, observando-se que 80.6% dos fármacos prescritos apresentavam esta via como a selecionada. Segue-se a via ocular e cutânea com 16.3% e 1.2% dos casos, respetivamente (Anexo 4 - XXXIV).

4.8.5 Protocolo de irrigação das glândulas parótidas

O protocolo de irrigação das glândulas salivares parótidas constituiu uma opção terapêutica para apenas 9 dos 278 pacientes com diagnóstico de SS, tendo se verificado uma melhoria da sintomatologia em 4 dos casos mencionados, sendo que destes, 2 descreveram esta melhoria como ligeira. O protocolo foi desenvolvido numa sessão única para 44.4% dos casos (n=4), com os restantes a serem submetidos a sessões múltiplas, sendo 8 sessões o maior número observado (n=1). Quase a totalidade dos procedimentos concretizados (77.8%, n=7), recorreu a uma solução de 1ml prednisolona a 2.5mg/ml diluída em soro fisiológico para proceder à irrigação, verificando-se nos remanescentes (22.2%) uma irrigação recorrendo apenas a soro fisiológico (Anexo 4 - XXXV).

4.9 Terapêutica não-farmacológica

Não obstante a abordagem farmacológica da SS, na maioria dos indivíduos com e sem diagnóstico de SS (94.9%, n=443), foram enumeradas um conjunto de medidas não farmacológicas, nomeadamente na tentativa de colmatar as queixas *sicca* dos pacientes (Anexo 4 - XXXVI). A nível oral, estas passaram sobretudo pelo reforço da hidratação e pela estimulação salivar, recorrendo a pastilhas ou rebuçados, bem como através de estimulação química pelo contacto com a acidez de uma gota de limão. A nível ocular, as recomendações passavam pelo evitar de ambientes secos e ventosos, evitar uma exposição prolongada a

equipamentos eletrônicos e promover uma correta higiene ocular, através de toalhetes para o efeito.

4.10 Análise por *cluster* clínico

A análise de clusters possibilita o agrupamento de doentes com base em semelhanças de sintomas clínicos, isto é, permite identificar subgrupos com padrões clínicos idênticos. Optou-se por uma *two-step cluster analysis* pois esta permite estabelecer uma relação entre variáveis mistas (categóricas e contínuas), é escalável, e determina automaticamente o número ótimo de clusters com base no coeficiente de silhueta. O algoritmo utilizado, *K-means clustering*, possibilitou, numa fase de pré-processamento, selecionar 17 variáveis com $\geq 70\%$ de preenchimento (limiar de preenchimento=0.7), entre as quais, a xerostomia, xeroftalmia, fadiga, ESSDAI e outras (Anexo 5 – XXIV e V). Determinou-se ainda o número ótimo de *clusters* ($k=3$), com base no coeficiente de silhueta.

4.10.1 Comparação da frequência de sintomas por *cluster*

Os três *clusters* identificados apresentaram frequências médias de sintomas pouco heterogêneas, conforme ilustrado na Figura 4 abaixo (Anexo 4 – XXXVII e 5 - XXVI). A secura ocular foi um sintoma muito prevalente em todos os grupos, com uma ligeira predominância no *cluster 1* (51.7%). A secura oral mostrou-se mais frequente no *cluster 0* (50.2%), sendo ligeiramente menos comum nos restantes. A artralgia revelou-se relativamente mais prevalente também no *cluster 1* (48.3%), sugerindo um possível padrão de maior envolvimento musculoesquelético neste subgrupo. No que diz respeito à mialgia, ou dor MSK, observou-se uma distribuição homogênea nos três grupos, com frequências superiores a 52% em todos os *clusters*, sendo ligeiramente mais elevada no *cluster 1* (54.5%). Por sua vez, a fadiga, um dos sintomas mais impactantes na qualidade de vida, mostrou-se consistentemente elevada em todos os *clusters*. Outros sintomas relevantes, como o FR, adenopatias, sintomas neurológicos, manifestações renais, pleurite/pericardite e vasculite, também foram analisados e contribuíram para a diferenciação entre os grupos clínicos, permitindo traçar perfis mais individualizados dos pacientes com SS.

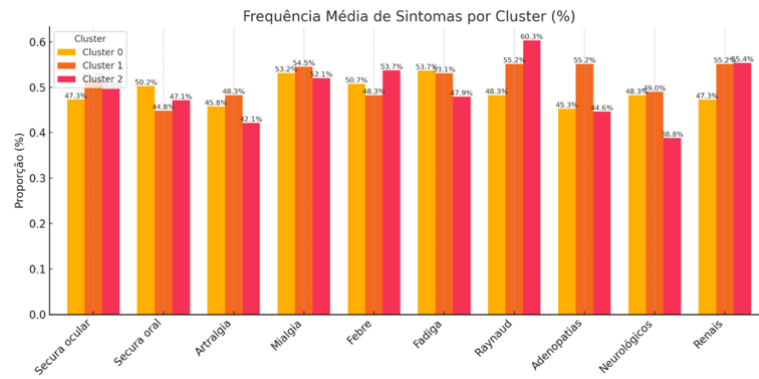


Figura 5 – Frequência média de sintomas por *cluster*.

4.10.2 Comparação do ESSDAI médio por *cluster*

De forma a complementar a análise sintomática, avaliou-se o ESSDAI médio em cada um dos *clusters* identificados (Anexo 5 – XXVII). Este índice integra múltiplos domínios clínicos e laboratoriais relevantes para procurar averiguar a extensão da SS. Os resultados revelaram diferenças no valor médio de ESSDAI entre os grupos, com o *cluster 2* a apresentar o ESSDAI médio mais elevado e uma menor dispersão dos valores, o que sugere um perfil clínico com uma maior carga inflamatória sistémica e potencialmente mais grave (Figura 5). Já o *cluster 0* apresentou valores intermédios, representando um grupo com atividade clínica moderada. O *cluster 1* contém o ESSDAI médio mais baixo, o que pode refletir um subgrupo de pacientes com manifestações mais leves ou com menor envolvimento sistémico. Esta distribuição sugere que o agrupamento por sintomas clínicos também se reflete em diferentes níveis de atividade da doença, o que pode ter implicações importantes no prognóstico e na gestão terapêutica personalizada destes doentes.

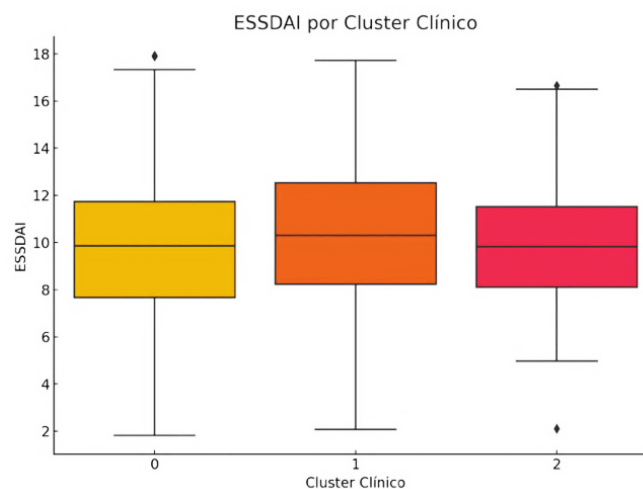


Figura 6 – *Boxplot* que demonstra a distribuição de ESSDAI por *cluster* clínico.

4.10.3 Comparação da terapêutica instituída por *cluster*

Procedeu-se ainda a uma análise estatística de modo a correlacionar a terapêutica instituída em cada um dos *clusters* determinados. Avaliou-se essencialmente a frequência de prescrição de corticosteroides, imunossuppressores, imunomoduladores, e de fármacos para alívio sintomático, sem que tenham sido, no entanto, detetadas diferenças que atingissem significância estatística ($p < 0.05$). Ainda assim, observou-se uma tendência estatística ($p = 0.1037$) relativamente ao uso de corticosteroides, embora sem confirmação estatística robusta (Anexo 5 – XXVIII e XXIX). Estes resultados sugerem que, apesar da heterogeneidade clínica dos doentes com SS, os padrões terapêuticos instituídos são globalmente comparáveis entre os grupos, não havendo diferenças marcadas em termos de classes de fármacos utilizados.

4.11 Análise longitudinal da evolução sintomatológica

Foi analisada a evolução, nomeadamente se ocorreu uma melhoria, manutenção ou agravamento, de cada um dos 17 sintomas analisados nas consultas de controlo (Anexo 4 – XXXVIII). Em todos os 17 sintomas se verificou uma evolução significativamente mais favorável que desfavorável ($p < 0.001$), com grande parte dos pacientes a ter uma evolução favorável logo nas primeiras consultas de controlo ou até mesmo na primeira. Em 5 dos sintomas não se registou qualquer episódio de agravamento sintomático, nomeadamente aftose oral, cefaleias, perda ponderal, sono não reparador e sudorese. A xeroftalmia e xerostomia (os 2 sintomas mais prevalentes) foram igualmente os que registaram um maior número de evoluções desfavoráveis.

Embora o desenho do estudo seja observacional retrospectivo, procurou-se o estabelecimento de modelos lineares generalizados mistos (GLMM), com o ESSDAI como variável dependente contínua e o tempo como fator repetido, ou, alternativamente, o modelo de *Wilcoxon* pareado por sintoma, de modo a complementar a análise da evolução clínica nos sintomas que apresentaram um registo longitudinal claro. Contudo, nenhum dos sintomas analisados gerou um número suficiente de pares válidos (≥ 5 pacientes com dados completos na consulta de diagnóstico e controlos) para aplicar o teste de *Wilcoxon* pareado de forma válida. Apesar da análise sintomática sistemática em cada consulta, os registos clínicos estavam diversas vezes incompletos ou ausentes o que inviabilizou a análise longitudinal sintoma a sintoma com métodos pareados clássicos.

Assim, e utilizando as variáveis de evolução dos sintomas (melhoria vs. agravamento) nas consultas de controlo, procurou-se estabelecer um modelo de regressão logística para identificar fatores associados à melhoria clínica, usando como preditores a terapêutica instituída, nomeadamente os princípios ativos, a presença dos sintomas mais prevalentes, o *cluster* clínico e o ESSDAI inicial. Definiu-se a variável binária de melhoria clínica global com base na evolução de quatro sintomas, xerostomia, envolvimento articular, fadiga e cansaço e tumefação glandular. Relativamente à sua distribuição, 173 doentes mostraram melhoria clínica em pelo menos 1 sintoma, 11 doentes não apresentaram qualquer melhoria e em 285 destes não se detinham dados suficientes. A variável melhoria clínica global mostrou-se altamente desequilibrada, não se tendo estabelecido uma explicação robusta entre os preditores e a variação na resposta, tendo por base os dados disponíveis (Anexo 5 – XXX).

No que diz respeito aos princípios ativos, por exemplo, não obstante a melhoria clínica total em todos os utilizadores de prednisolona e de pilocarpina, os testes de Fisher não apontam evidência estatística robusta, provavelmente devido à dimensão amostral reduzida nos subgrupos com tratamento (Anexo 4 – XXXIX e XXXX e 5 – XXXI). Tanto para estes como para o calcifediol, os pacientes aos quais o fármaco foi administrado melhoraram 100%. Contudo, mesmo entre os não tratados, a taxa de melhoria clínica foi superior a 90% (Anexo 4 – XXXXI).

5. DISCUSSÃO

5.1. Caracterização demográfica da amostra com diagnóstico de SS

Na amostra do presente estudo, verificou-se uma predominância do sexo feminino (90.3% dos casos com diagnóstico de SS), em consonância com a literatura científica. *Brandt et al.* descrevem que, para cada 16 mulheres afetadas com SS, apenas 1 homem apresenta um diagnóstico compatível, o que se poderá justificar, entre outros fatores, pelo papel fulcral das hormonas sexuais na modulação da resposta imunitária e na produção de anticorpos. ⁽¹⁷⁾ Os resultados apresentados por *Xuan et al.* corroboram estes achados, apresentando uma razão de prevalência de 10.72:1 a favor do sexo feminino ⁽¹⁸⁾, próxima da encontrada no presente estudo clínico (9:1). *Ramírez Sepúlveda et al.* reportam igualmente 93% de doentes do sexo feminino com SS na sua população ⁽¹⁹⁾, dados que reforçam o padrão consistente de maior prevalência da SS no sexo feminino.

No que respeita à idade, constatou-se que a amostra se distribuía sobretudo entre a 5ª e a 7ª décadas de vida, semelhante ao reportado em populações europeias, asiáticas, australianas e norte-americanas, cuja idade ao diagnóstico varia geralmente entre os 40 e 67 anos. ⁽²⁰⁾ A média de idades foi de 55.5 anos, coadunando-se com a prevalência etária descrita em estudos prévios. ^(21,22) Nas mulheres, a média de idade à data da primeira consulta foi de 56.2 anos, coincidindo frequentemente com o período da menopausa — fase caracterizada por alterações hormonais relevantes, que poderão favorecer o aparecimento ou agravamento da patologia. ⁽¹⁸⁾

5.2. Caracterização clínica da amostra com diagnóstico de SS

A sintomatologia *sicca*, nomeadamente a xerostomia e xeroftalmia, constituiu a manifestação mais prevalente, afetando 93.9% e 81.65% dos doentes, respetivamente. A xerostomia é amplamente conhecida como uma das manifestações clínicas cardinais da SS e, tal como aqui determinado, um dos sintomas mais destacados pelos doentes, ⁽⁴⁾ detendo um impacto significativo na sua qualidade de vida, bem como na sua saúde oral. ^(23,24) A literatura recente sublinha que a sintomatologia ocular acompanha de perto a prevalência das queixas orais, ⁽⁴⁾ embora a percentagem observada nas populações distintas varie conforme os critérios, os instrumentos de medição e o contexto clínico. ^(25,26) Estes sintomas são reconhecidos como manifestações centrais da doença e frequentemente o motivo da consulta inicial, ⁽⁴⁾ podendo ou não refletir o comprometimento exócrino das glândulas salivares e lacrimais, que culmina na afeção da sua capacidade secretora. ^(1,27) No entanto, a presença de sintomas *sicca* não é suficiente para a atribuição de um diagnóstico, como comprovam as percentagens elevadas destes sintomas obtidas nos pacientes sem diagnóstico de SS (95.2% para a xerostomia e 80.6% para a xeroftalmia), revelando a necessidade de confirmação através de exames complementares. ^(28,29)

As manifestações articulares surgiram em 60.8% dos casos com diagnóstico de SS, com 33.1% destes a referirem artralguas, 11.5% artrite e 3.95% ambos os quadros. Estes valores situam-se dentro da amplitude descrita na literatura (20-60%), ^(30,31) sendo comparáveis aos registados por *Maleki-Fischbach et al.* (56%) ⁽³²⁾ e por *Gao et al.* (44% artralguas e 11.14% artrite). ⁽³⁰⁾ Apesar da heterogeneidade face à prevalência do envolvimento articular reportada, a literatura é consensual no que diz respeito à associação deste a uma maior atividade inflamatória e a valores mais elevados de ESSDAI clínico. ^(30,32) A fadiga, porém, demonstrou um contraste notável com dados recentes, onde é assinalada como um dos sintomas mais debilitantes e usuais da doença, com prevalências frequentemente reportadas entre 60–75%, ⁽³³⁻

³⁵⁾ bastante díspares dos 28.1% determinados no estudo desenvolvido. Esta dissimilitude constatada é consistente com o desenho retrospectivo do estudo, onde a fadiga, por se apresentar como um sintoma subjetivo, pode não ser espontaneamente mencionada pelo paciente ou devidamente valorizada pelo clínico no momento da consulta. ⁽³⁵⁾ Por outro lado, ao não se usar instrumentos padronizados de autoavaliação (como ESSPRI ou escalas de fadiga), ⁽³³⁾ as frequências observadas podem subestimar a sua verdadeira prevalência na população, pelo que, estudos recentes salientam a necessidade de empregar instrumentos validados de autorrelato de modo a capturar plenamente a dimensão e o impacto da fadiga na SS. ^(35,36)

O envolvimento cutâneo na SS varia desde formas comuns, como xerose cutânea e dermatite, até manifestações mais específicas, como vasculite, eritema ou púrpura. ⁽³⁷⁾ O envolvimento cutâneo foi documentado em 23.4% dos doentes, inferior às prevalências de até 70% descritas na literatura, ^(11,38) possivelmente pelo facto de não terem sido incluídas consultas de dermatologia na recolha de dados. A vasculite cutânea, manifestação de maior relevância prognóstica, foi registada em 5.4% dos casos, valor compatível com estudos prévios. ⁽³⁹⁾ A presença de púrpura e *rash* cutâneo, quando documentada, é frequentemente associada a fenómenos imunológicos e pode sinalizar maior risco de manifestações sistémicas. ^(39,40) Já o FR, uma frequente expressão vascular da SS, foi verificado em cerca de 25.9% dos doentes com SS, idêntico ao intervalo citado em alguma da literatura considerada (\approx 11-30%). ^(41,42)

No que diz respeito ao envolvimento hematológico, foi registada uma percentagem de 25.5% dos pacientes analisados que dispunham deste comprometimento, com 14% destes a manifestarem leucopénia. A leucopénia corresponde a uma das manifestações hematológicas mais comum, sendo 17% a sua prevalência mais frequentemente apontada na literatura, como refere a revisão sistemática desenvolvida pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. ⁽³⁷⁾ Estas perturbações sistémicas constituem achados clínicos relevantes na SS, podendo aparecer em percentagens discretas e estando geralmente associadas a fenótipos com maior implicação sistémica e a um perfil imunológico mais ativo. ^(37,43)

Nos últimos 5 anos, os órgãos discutidos como os mais frequentemente afetados correspondem aos pulmões, rins e sistema nervoso. ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ Os valores obtidos nesta amostra (pulmonar 1.4%, renal 1.8% e neurológico 1.4%) apresentam-se relativamente baixos quando comparados com referências que reportam prevalências superiores para manifestações extraglandulares, nomeadamente entre os 3-21% para o envolvimento pulmonar, ^(47,48) entre os 2-5% para o envolvimento renal ⁽⁴⁹⁾ e entre os 10-20% para o envolvimento neurológico. ⁽⁴⁵⁾ A

literatura destaca que estes sintomas, embora menos frequentes do que os sintomas *sicca*, são clinicamente significativos e com impacto prognóstico da SS. ^(44,46)

5.3. Exames complementares de diagnóstico na amostra com SS

A *biópsia da glândula salivar menor (BGSM)* constitui um dos exames com maior relevância diagnóstica na SS. ^(50,51) Nos 469 processos analisados, observou-se SFC em 54.6% dos doentes com SS, sem registos positivos entre os indivíduos sem a patologia, refletindo a elevada sensibilidade deste procedimento e a sua forte associação com diagnóstico ($p < 0.001$). Estes resultados corroboram a literatura, onde a positividade da biópsia é significativamente mais frequente em pacientes com SS, enquanto nos sem SS surgem geralmente glândulas sem alterações ou apenas com inflamações inespecíficas. ⁽⁵¹⁾ Num estudo desenvolvido por *Ginkel et al.* constatou-se um FS ≥ 1 em 82 % dos casos de SS, sendo que outras características histopatológicas (lesões linfoepiteliais, mudança de plasmócitos IgG, centros germinativos) foram menos frequentes, mas aumentaram significativamente a especificidade diagnóstica quando combinadas. ⁽⁵²⁾ Outros trabalhos defendem igualmente que, embora o FS se apresente como marcador fulcral, parâmetros adicionais podem melhorar a acuidade diagnóstica. ^(50,51) Na *sialometria não estimulada*, a média da amostra foi de 1.14 ml em 5 minutos (≈ 0.23 ml/min). Embora este valor esteja acima do limiar tradicional de ≤ 0.1 ml/min utilizado nos critérios ACR/EULAR 2016, ⁽⁵⁾ verificou-se que 33.45% dos pacientes com SS cumpriram este critério, comparados com 23% dos indivíduos sem diagnóstico. Estes resultados são compatíveis com a literatura, que reforça a redução salivar significativa em pacientes com SS. ^(53,54) Contudo, importa notar que o exame foi realizado em 5 minutos, enquanto muitos estudos usam 15 minutos ou metodologias distintas, dificultando comparações diretas. Alguns autores sugerem ainda limiares alternativos, como ≤ 0.05 ml/min, indicativo de disfunção glandular moderada a grave, e > 0.2 ml/min, indicativo de funções preservadas ou levemente prejudicadas. ⁽⁵⁵⁾ Apesar da associação estatística ($p < 0.001$) a percentagem de dados omissos limita a sensibilidade deste exame. Os *anticorpos anti-SSA/Ro*, um dos marcadores serológicos mais relevantes e critério central segundo ACR/EULAR 2016, ⁽⁵⁾ apresentaram uma prevalência de 91.7% na amostra de SS. Esta taxa é superior à habitualmente reportada (40–75%) em diferentes coortes, possivelmente devido à inclusão de casos mais ativos/seropositivos no regime ambulatorio, à predominância de pSS sobre sSS e às diferenças laboratoriais. ⁽³²⁾ Estudos mostram que 70–80% dos doentes com pSS podem atingir positividade enquanto em doentes com sSS o valor ronda os 40–60%. Mulheres jovens até meia-idade também tendem a

apresentar maior frequência de anti-SSA. ⁽⁵³⁾ A ausência de discriminação entre anti-Ro52 e anti-Ro60 neste estudo pode igualmente explicar a heterogeneidade. ⁽⁵⁶⁾ Ainda assim, estes resultados reforçam a associação diagnóstica dos anti-SSA, apesar de subsistir uma proporção relevante de SS seronegativa, que exige confirmação por BGSM ou outros marcadores. ⁽⁵⁷⁾ Quanto aos *testes oculares*, o teste de *Schirmer* foi o mais utilizado (realizado em 88.1% da amostra, com omissões de 11.9%), o que confirma a sua ampla acessibilidade, pela sua simplicidade, rapidez e por ser mais económico. ⁽²⁶⁾ Entre os doentes com SS, 62.6% apresentaram valores ≤ 5 mm/5 min, contra 40.3% nos sem SS, revelando uma associação estatisticamente significativa ($p < 0.001$). Este resultado confirma o valor de triagem, mas também a baixa especificidade isolada do teste. ⁽²⁶⁾ Os testes de OSS e VBS foram realizados apenas em 100 e 101 pacientes ($\approx 20\%$ da amostra), com baixas taxas de positividade e ausência de associação significativa com SS ($p = 0.070$ e $p = 0.106$, respetivamente). Tal poderá refletir o reduzido número de exames realizados e dificuldades logísticas. ⁽⁵⁸⁾ Contudo, a literatura sublinha que a coloração da superfície ocular (OSS ou VBS) é fundamental para a identificação da xerofthalmia de origem autoimune, ^(59,60) constando como critério ACR/EULAR 2016. ⁽⁴⁾ Por fim, a *ecografia de glândulas salivares*, avaliada segundo a classificação OMERACT, demonstrou que alterações de grau 3 nas glândulas parótidas e submandibulares foram praticamente exclusivas dos doentes com diagnóstico de SS, enquanto os doentes sem diagnóstico se enquadram essencialmente nos graus 0-1. Estes achados corroboram evidência recente, que aponta uma sensibilidade de $\approx 72\%$ e especificidade $\approx 91\%$ para este exame. ⁽⁶¹⁾ Embora ainda não integre critérios formais de diagnóstico, ⁽⁴⁾ a sua natureza não invasiva, a sua acessibilidade e boa precisão diagnóstico reforçam o crescente papel da ecografia no diagnóstico de SS.

5.4 Esquemas terapêuticos instituídos na amostra com diagnóstico de SS

No presente estudo, a terapêutica instituída reflete a multiplicidade de manifestações da SS e a necessidade de estratégias adaptadas à sintomatologia individual.

Os *substitutos lacrimais* ou lágrima artificial representaram cerca de 15% das prescrições. Este padrão é congruente com as recomendações internacionais, nomeadamente da EULAR, que colocam as terapias tópicas oculares como primeira linha de intervenção pela sua segurança, eficácia e ausência de toxicidade sistémica. ⁽⁴⁾ Tais fármacos possibilitam a hidratação, lubrificação e proteção da superfície ocular, reduzindo a fricção, inflamação e dano epitelial causados pela hiposecreção lacrimal. ⁽⁶²⁾ Entre os princípios ativos mais

frequentemente identificados, destacaram-se a trealose, o propilenoglicol, hipromelose, hialuronato de sódio e carbómero. O hialuronato de sódio tem sido referido como mais eficaz que o carbómero na estabilização do filme ocular e da cicatrização da superfície ocular. ⁽⁶³⁾ Por outro lado, alguns estudos apontam para uma maior eficácia aquando da utilização de formulações combinadas, como por exemplo a combinação trealose com hialuronato de sódio, ⁽⁶²⁾ uma formulação lipídica, comercializada como Thealoz Duo Gel[®], de uso frequente nesta amostra.

Os *substitutos salivares* corresponderam a cerca de 8% das prescrições, refletindo uma abordagem relativamente eficaz na atenuação da sensação de boca seca, ainda que de efeito transitório. ⁽⁶⁴⁾ Estes constituem, em conjunto com medidas não farmacológicas, amplamente utilizadas nesta população, a primeira intervenção para controlo sintomático da xerostomia. ⁽⁴⁾

No domínio dos *secretagogos*, apenas se constatou o recurso à pilocarpina, representando esta 6.7% da totalidade das prescrições. A evidência científica encontrada destaca os secretagogos orais como ferramentas terapêuticas úteis para a xerostomia em pacientes com SS e função glandular residual. ^(4,65) A pilocarpina evidencia um aumento do fluxo salivar e melhora os sinais associados à superfície ocular, embora não tenha impacto consistente nos testes de *Schirmer* ou TBUT. ⁽⁶⁶⁾ No entanto, seu uso é frequentemente limitado por efeitos adversos comuns, como sudorese e náusea, ⁽⁶⁷⁾ o que poderá justificar a evolução oscilatória da sua prescrição ao longo das consultas de controlo.

Os Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) correspondem a fármacos utilizados em doenças reumáticas auto-imunes, que para além de atuarem no alívio sintomático, modificam o curso da doença. Os DMARDs abrangem duas famílias, os sintéticos convencionais, que correspondem aos imunomoduladores e imunossuppressores, nomeadamente a hidroxicloroquina, metotrexato e azatioprina, e os agentes biológicos, de onde se destaca o rituximab. ^(4,32)

A *hidroxicloroquina*, pertencente ao grupo farmacológico dos anti-maláricos, representa o princípio ativo mais prescrito, totalizando cerca de 14% das prescrições, e, embora as lacunas em algumas variáveis que limitam a avaliação do seu efeito causal sobre sintomas, constitui uma das terapêuticas com manutenção relativa nas várias consultas de controlo. As recomendações internacionais (EULAR) incluem a hidroxicloroquina como opção terapêutica a considerar em doentes com SS quando existem manifestações sistémicas leves a moderadas,

principalmente do foro articular, e como agente imunomodulador. ⁽⁴⁾ Contudo, a evidência do seu benefício na sintomatologia *sicca* é limitada, não existindo consenso na literatura acerca da eficácia da sua utilização. ^(68,69) O desenho retrospectivo do estudo e a ausência de registos completos impedem a determinação da eficácia da hidroxicloroquina na população em análise, exatamente a mesma limitação apontada por revisões que sugerem ensaios clínicos randomizados estratificados por biomarcador. ⁽⁶⁸⁾ Por outro lado, o elevado número de sintomas experienciado pela maioria dos pacientes, bem como a terapêutica diversificada que se observou, tornam difícil a análise isolada da influência de cada fármaco na evolução sintomatológica.

A prescrição de *imunossupressores*, nomeadamente metotrexato e azatioprina, foi residual. A evidência face ao benefício clínico destes DMARDs clássicos na SS é fraca e baseada sobretudo em séries e estudos observacionais, sendo a sua utilização requerida aquando de manifestações extraglandulares como artrite, miosite, neuropatia ou doença pulmonar, de modo a evitar a prescrição de glucocorticoides. ⁽¹⁵⁾

Entre os *agentes biológicos*, destacou-se o rituximab, administrado em doentes com envolvimento sistémico refratário. A sua utilização encontra-se de acordo com a literatura, que o recomenda em contextos de doença ativa moderada a grave, preferencialmente em centros especializados ou no âmbito de investigação. ^(70,71)

Os *corticoides sistémicos* corresponderam a cerca de 8% das prescrições, com tendência decrescente ao longo do seguimento. Este padrão é consistente com as recomendações na literatura, cuja utilização de GCs é advertida para um uso de forma restrita, isto é, durante curtos períodos, ou em doses baixas-moderadas, no âmbito de manifestações sistémicas ativas, como vasculite ou alguma complicação orgânica, sendo o uso crónico ou altas doses desencorajadas devido a potenciais efeitos adversos. ^(4,72) O benefício sobre sintomas *sicca* é incerto, sendo reportando como mínimo ou inespecífico. ^(15,72)

Na *terapêutica farmacológica* da dor na SS deve ser personalizada ao fenótipo doloroso do doente, consoante se trata de uma dor do tipo nociceptiva inflamatória ou do tipo neuropática. Para dor musculoesquelética de padrão nociceptivo, como é o caso das artralguas, os analgésicos simples, como o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ibuprofeno e o naproxeno, constituem opções razoáveis de primeira linha. ^(73,74) A dor neuropática, que se manifesta relativamente frequente na SS, apresenta uma melhor resposta a

grupos farmacológicos como os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) e anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina), frequentemente usados em combinação com intervenções não farmacológicas e terapias de reabilitação. ^(74,75) De modo geral, deve evitar-se a prescrição prolongada de opioides por falta de benefício sustentado e pelo perfil de risco. ⁽⁷⁶⁾ Transpondo estes dados para o trabalho desenvolvido, verifica-se uma prevalência de prescrição de AINEs (2.9%) face aos analgésicos (2.0%) e opiáceos (n=2), com uma variedade de princípios ativos desde formas simples como paracetamol, naproxeno ou etoricoxib, ou formas combinadas como tramadol+paracetamol ou paracetamol+codeína. Ainda assim, a percentagem de anticonvulsivantes prescritos, demonstrou-se bastante superior (4.3%), com predomínio da pregabalina (3.2%) face à gabapentina (1%), o que poderá indicar uma maior prevalência de dor neuropática na população estudada. A prescrição de opiáceos foi rara, com apenas 2 fármacos prescritos, o que vai ao encontro das recomendações anteriormente evidenciadas.

As *vitaminas* corresponderam ao grupo farmacológico mais prescrito, com maior destaque para o ácido fólico e para a combinação carbonato de cálcio e colecalciferiol. Ainda assim, não se encontram ensaios clínicos robustos na literatura que comprovem que a suplementação de vitamina D melhore a sintomatologia *sicca*, a fadiga e a dor, ou modifique a progressão da doença. O seu uso parece direciona-se mais à manutenção da saúde geral e prevenção de eventuais complicações associadas à patologia. ⁽⁷⁷⁾

Por fim, a *irrigação das glândulas salivares parótidas* foi aplicada em 9 doentes, dos quais apenas metade reportou melhoria sintomática. Embora alguns estudos refiram benefício no alívio da xerostomia e no aumento do fluxo salivar, o efeito é geralmente transitório e dependente de critérios de seleção e da disponibilidade técnica, ⁽⁷⁸⁾ o que poderá explicar a sua utilização restrita e resultados variáveis nesta amostra.

6. CONCLUSÃO

6.1 Conclusão geral

A SS constitui uma doença autoimune sistémica, crónica e heterogénea, marcada por uma elevada complexidade clínica e impacto funcional significativo. Na população estudada, verificou-se uma clara predominância no sexo feminino e maior incidência entre a sexta e a sétima décadas de vida, em consonância com os dados internacionais.

6.2 Conclusões específicas

A xerostomia e a xeroftalmia confirmaram-se como sintomas cardinais, altamente prevalentes e associados a uma marcada redução da qualidade de vida. O diagnóstico mostrou depender da integração de dados clínicos com exames complementares, destacando-se a BGSM e a deteção de anticorpos anti-SSA/Ro, ambos com forte associação estatística à doença.

A abordagem terapêutica revelou-se multifatorial e heterogénea, combinando medidas farmacológicas e não farmacológicas. Destacaram-se a suplementação vitamínica, os substitutos lacrimais e salivares e os imunomoduladores, com utilização limitada de secretagogos, imunossuppressores e agentes biológicos. Apesar da ausência de terapêuticas modificadoras da doença, observou-se a evolução clínica favorável na maioria dos sintomas analisados, embora a xerostomia e a xeroftalmia tenham registado um maior número de evoluções desfavoráveis.

6.3 Considerações finais

Os resultados reforçam a necessidade de uma abordagem individualizada e centrada no doente, privilegiando o controlo sintomático, a preservação funcional e a melhoria da qualidade de vida, em alinhamento com as recomendações internacionais. A heterogeneidade clínica, as lacunas nos registos e a dimensão amostral limitada impõem cautela na extrapolação dos resultados, sublinhando a importância de estudos multicêntricos prospetivos para validação das estratégias terapêuticas.

Em última análise, a gestão da SS deve ser enquadrada no paradigma da medicina centrada no paciente, assegurando intervenções custo-efetivas (medicina centrada no custo), que equilibrem benefício clínico, segurança e sustentabilidade do sistema de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrés C, Jaraba R, Eduardo N, Galvis P, Vicente O, Serpa V, et al. Review article Sjögren's syndrome: Epidemiology and clinical manifestations. 2023;9(4):310–24
2. Zhan Q, Zhang J, Lin Y, Chen W, Fan X, Zhang D. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome: Review and update. *Front Immunol.* 2023;14(February):1–11
3. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(20)
4. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3–18
5. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27785888; PMCID: PMC5650478.
6. Choudhary R, Reddy SS, Nagaraju R, Nagi R, Rathore P, Sen R, et al. Effectiveness of pharmacological interventions for Sjogren syndrome - A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2023;15(1):51–63
7. da Mata ADSP, Amaral JP de AR, Thomson WM, Barcelos F, Vaz Patto J, Pereira RMN, et al. Patient-related outcomes in Sjögren syndrome treated with stimulants of salivary secretion: Randomized clinical trial. *Oral Dis.* 2020;26(2):313–24
8. Mathews PM, Robinson SA, Gire A, Baer AN, Akpek EK. Extraglandular ocular involvement and morbidity and mortality in primary Sjögren's Syndrome. *PLoS One.* 2020 Sep 25;15(9):e0239769. doi: 10.1371/journal.pone.0239769. PMID: 32976549; PMCID: PMC7518584.
9. Albash R, AlShali RZ, De Souza RF. Oral lubrication for xerostomia and the future of advanced macromolecular therapies. *Oral Dis.* 2024;30(6):1965-77. doi:10.1111/odi.14910

10. Cartee DL, Maker S, Dalonges D, Manski MC. Sjögren's Syndrome: Oral Manifestations and Treatment, a Dental Perspective. *J Dent Hyg.* 2015 Dec;89(6):365-71. PMID: 26684993
11. Mihai A, Caruntu C, Jurcut C, Blajut FC, Casian M, Opris-Belinski D, Ionescu R, Caruntu A. The Spectrum of Extraglandular Manifestations in Primary Sjögren's Syndrome. *J Pers Med.* 2023 Jun 7;13(6):961. doi: 10.3390/jpm13060961. PMID: 37373950; PMCID: PMC10305413.
12. Price EJ, Benjamin S, Bombardieri M, Bowman S, Carty S, Ciurtin C, et al. Executive summary: British Society for Rheumatology guideline on management of adult and juvenile onset Sjögren disease. *Rheumatology.* 2024;(March):1–31
13. Hackett KL, Deane KHO, Strassheim V, Deary V, Rapley T, Newton JL, et al. A systematic review of non-pharmacological interventions for primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(11):2025–32
14. Valim V, Trevisani VFM, Pasoto SG, Serrano EV, Ribeiro SLE, Fidelix TS de A, et al. Recomendações para o tratamento da síndrome de Sjögren. *Rev Bras Reumatol [Internet].* 2015Sep;55(5):446–57.
15. Price E, Allen A, Rauz S, Tappuni A, Sutcliffe N, Bombardieri M, et al. The management of Sjögren's syndrome: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatol (United Kingdom).* 2021;60(5):2122–7.
16. CEIC C de É para a IC. Documento CEIC sobre o Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD) no contexto da Investigação Clínica. 2018;1–14.
17. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2015 Nov 3;6:19. doi: 10.1186/s13293-015-0037-7. PMID: 26535108; PMCID: PMC4630965.
18. Xuan Y, Zhang X, Wu H. Impact of sex differences on the clinical presentation, pathogenesis, treatment and prognosis of Sjögren's syndrome. *Immunology.* 2024 Apr;171(4):513-524. doi: 10.1111/imm.13740. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38156505.
19. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Brauner S, Baldini C, Wahren-Herlenius M. Difference in clinical presentation between women and men in incident primary Sjögren's

syndrome. *Biol Sex Differ*. 2017 May 12;8:16. doi: 10.1186/s13293-017-0137-7. PMID: 28507729; PMCID: PMC5427625.

20. Thurtle E, Grosjean A, Steenackers M, Strege K, Barcelos G, Goswami P. Epidemiology of Sjögren's: A Systematic Literature Review. *Rheumatol Ther*. 2024 Feb;11(1):1-17. doi: 10.1007/s40744-023-00611-8. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37948031; PMCID: PMC10796897.

21. Brito-Zerón P, Flores-Chávez A, Horváth IF, Rasmussen A, Li X, Olsson P, Vissink A, Priori R, Armagan B, Hernandez-Molina G, Praprotnik S, Quartuccio L, Inanç N, Özkızıtaş B, Bartoloni E, Sebastian A, Romão VC, Solans R, Pasoto SG, Rischmueller M, Galisteo C, Suzuki Y, Trevisani VFM, Fugmann C, González-García A, Carubbi F, Jurcut C, Shimizu T, Retamozo S, Atzeni F, Hofauer B, Melchor-Díaz S, Gheita T, López-Dupla M, Fonseca-Aizpuru E, Giacomelli R, Vázquez M, Consani S, Akasbi M, Nakamura H, Szántó A, Farris AD, Wang L, Mandl T, Gattamelata A, Kilic L, Pirkmajer KP, Abacar K, Tufan A, de Vita S, Bootsma H, Ramos-Casals M; Sjögren Big Data Consortium. Mortality risk factors in primary Sjögren syndrome: a real-world, retrospective, cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023 Jul 4;61:102062. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102062. PMID: 37457113; PMCID: PMC10344811.

22. De Vita S, Gandolfo S. Predicting lymphoma development in patients with Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Sep;15(9):929-938. doi: 10.1080/1744666X.2019.1649596. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31347413.

23. Molania T, Salehi M, Ehsani H, Moosazadeh M, Niksolat F, Rezaei A, Salehabadi N, Rezaei F, Ebrahimi Saravi M. Comparison of periodontal indices, DMFT, xerostomia, hyposalivation and oral health-related quality of life in Sjögren's syndrome patients versus healthy individuals: A case-control study. *Dent Med Probl*. 2023 Jan-Mar;60(1):99-107. doi: 10.17219/dmp/146771. PMID: 37023337.

24. Vujovic S, Desnica J, Stevanovic M, Mijailovic S, Vojinovic R, Selakovic D, Jovicic N, Rosic G, Milovanovic D. Oral Health and Oral Health-Related Quality of Life in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Feb 27;59(3):473. doi: 10.3390/medicina59030473. PMID: 36984474; PMCID: PMC10051520.

25. Wu KY, Kulbay M, Tanasescu C, Jiao B, Nguyen BH, Tran SD. An Overview of the Dry Eye Disease in Sjögren's Syndrome Using Our Current Molecular Understanding. *Int J Mol*

Sci. 2023 Jan 13;24(2):1580. doi: 10.3390/ijms24021580. PMID: 36675090; PMCID: PMC9866656.

26. Wu KY, Serhan O, Faucher A, Tran SD. Advances in Sjögren's Syndrome Dry Eye Diagnostics: Biomarkers and Biomolecules beyond Clinical Symptoms. *Biomolecules*. 2024 Jan 8;14(1):80. doi: 10.3390/biom14010080. PMID: 38254680; PMCID: PMC10812982.

27. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022 Feb;22(1):9-25. doi: 10.1007/s10238-021-00728-6. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34100160; PMCID: PMC8863725.

28. Chiu YH, Szu-Hsien Lee T, Chao E, Chen IF, Liu FC, Chiu CH, Chen HC, Chang DM, Chu SJ, Kuo SY, Lu CC. Application of classification criteria of Sjogren syndrome in patients with sicca symptoms: Real-world experience at a medical center. *J Formos Med Assoc*. 2020 Jan;119(1 Pt 3):480-487. doi: 10.1016/j.jfma.2019.06.012. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31303456.

29. de Oliveira FR, Motta ACF, Módulo CM, Garcia DM, Chiorini JA, Louzada-Junior P, Rocha EM. Clinical and laboratory evaluation of sicca complaints: distinctive aspects of primary, secondary and non-Sjogren syndrome. *Adv Rheumatol*. 2022 Jul 1;62(1):23. doi: 10.1186/s42358-022-00255-2. PMID: 35778768.

30. Gao, R., Pu, J., Wu, Z. et al. Osteoarthritis or arthritis? Toward understanding of primary Sjögren's syndrome patients with arthralgia. *J Orthop Surg Res* 18, 41 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03513-1>

31. Zhao L, Wang Z, Xu M, Xing Y, Kong X. Characteristics of primary Sjogren's syndrome with articular manifestations at initial treatment. *SAGE Open Med*. 2024 Jan 18;12:20503121231221633. doi: 10.1177/20503121231221633. PMID: 38249943; PMCID: PMC10798129.

32. Maleki-Fischbach M, Kastsianok L, Koslow M, Chan ED. Manifestations and management of Sjögren's disease. *Arthritis Res Ther*. 2024 Feb 8;26(1):43. doi: 10.1186/s13075-024-03262-4. PMID: 38331820; PMCID: PMC10851604.

33. Zhou M, Dai X, Yuan F. Improved Fatigue Management in Primary Sjögren's Syndrome: A Retrospective Analysis of the Efficacy of Methotrexate in Chinese Patients. *J*

Inflamm Res. 2024 Oct 21;17:7551-7560. doi: 10.2147/JIR.S475605. PMID: 39464343; PMCID: PMC11505384.

34. Mæland E, Miyamoto ST, Hammenfors D, Valim V, Jonsson MV. Understanding Fatigue in Sjögren's Syndrome: Outcome Measures, Biomarkers and Possible Interventions. *Front Immunol.* 2021 Jun 25;12:703079. doi: 10.3389/fimmu.2021.703079. PMID: 34249008; PMCID: PMC8267792.

35. Mardale DA, Opriş-Belinski D, Bojincă V, Bojincă M, Mazilu D, Păsăran E, Niţăa C, Groşeanu L, Berghea F, Bălănescu AR. The Physical and Psychosocial Impact of Fatigue among Patients with Sjogren's Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2024 Mar 7;13(6):1537. doi: 10.3390/jcm13061537. PMID: 38541763; PMCID: PMC10971331.

36. Marvel J, Gargon E, Howse C, Chohan A, Mayhew M, Kenney G, Stone L, Fisher BA, Steenackers M, Williamson N, Perella C, Goswami P. The Development and Content Validation of the Sjögren's Related Quality of Life Instrument (SRQoL). *Rheumatol Ther.* 2024 Dec;11(6):1591-1609. doi: 10.1007/s40744-024-00718-6. Epub 2024 Oct 10. PMID: 39388050; PMCID: PMC11557853.

37. Pugliesi A, Egypto DCSD, Duffles G, Cantali DU, Pasoto SG, Oliveira FR, Valim V, Lopes MLL, Miyamoto ST, Fernandes MLMS, Fialho SCMS, Pinheiro AC, Santos LCD, Appenzeller S, Ribeiro SLE, Libório-Kimura TN, Santos MCLFS, Gennari JDA, Pernanbuco R, Capobiano KG, Civile VT, Pinto ACPN, Rocha-Filho CR, Rocha APD, Trevisani VFM. Recommendations on cutaneous and hematological manifestations of Sjögren's disease by the Brazilian Society of Rheumatology. *Adv Rheumatol.* 2024 Jul 9;64(1):51. doi: 10.1186/s42358-024-00391-x. PMID: 38982553.

38. Llamas-Molina JM, Velasco-Amador JP, De la Torre-Gomar FJ, Carrero-Castaño A, Ruiz-Villaverde R. Localized Cutaneous Nodular Amyloidosis: A Specific Cutaneous Manifestation of Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 17;24(8):7378. doi: 10.3390/ijms24087378. PMID: 37108553; PMCID: PMC10139233.

39. Scofield RH. Vasculitis in Sjögren's Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 Dec;13(6):482-8. doi: 10.1007/s11926-011-0207-5. PMID: 21870104; PMCID: PMC5278618.

40. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical

significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Mar;83(2):96-106. doi: 10.1097/01.md.0000119465.24818.98. PMID: 15028963.

41. Lin W, Xin Z, Ning X, Li Y, Ren X, Su Y, Liu M, Guo S, Yang L, Liu Y, Zhang F, Zhang W. Clinical features and risk factors of Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2021 Oct;40(10):4081-4087. doi: 10.1007/s10067-021-05749-w. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33914202; PMCID: PMC8463379.

42. Chen A, Lax SJ, Grainge MJ, Lanyon PC, Pearce FA. Prevalence, incidence, and mortality of Raynaud's phenomenon, Sjögren's syndrome and scleroderma: an umbrella review of systematic reviews. *Rheumatol Adv Pract*. 2024 Jul 27;8(3):rkae086. doi: 10.1093/rap/rkae086. PMID: 39224144; PMCID: PMC11368408.

43. Yang W. Comprehensive analysis of the clinical manifestations and hematological parameters associated with secondary immune thrombocytopenia in patients with primary Sjögren syndrome: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May 10;103(19):e37909. doi: 10.1097/MD.00000000000037909. PMID: 38728456; PMCID: PMC11081593.

44. Berardicurti O, Marino A, Genoali I, Navarini L, D'Andrea S, Currado D, Rigon A, Arcarese L, Vadacca M, Giacomelli R. Interstitial Lung Disease and Pulmonary Damage in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Mar 29;12(7):2586. doi: 10.3390/jcm12072586. PMID: 37048669; PMCID: PMC10095380.

45. Liampas A, Parperis K, Erotocritou MF, Nteveros A, Papadopoulou M, Moschovos C, Akil M, Coaccioli S, Hadjigeorgiou GM, Hadjivassiliou M, Zis P. Primary Sjögren syndrome-related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2023 Jan;30(1):255-265. doi: 10.1111/ene.15555. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36086910; PMCID: PMC10087501.

46. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2945-53. doi: 10.1002/art.38100. PMID: 24166794.

47. Roman D, Iurciuc S, Caraba A. Pulmonary Involvement in Sjögren's Syndrome: Correlations with Biomarkers of Activity and High-Resolution Computer Tomography

Findings. *J Clin Med*. 2024 Feb 15;13(4):1100. doi: 10.3390/jcm13041100. PMID: 38398414; PMCID: PMC10889824.

48. Choi BY, Kim JW. Diagnosis and treatment of Sjögren's disease. *Korean J Intern Med*. 2025 Jan;40(1):14-26. doi:10.3904/kjim.2023.402.

49. Jeon H, Park Y, Lee JJ, Suh YS, Kwok SK, Park SH, Kim WU, Koh JH. The prevalence, clinical features, and long-term outcome of patients with primary Sjögren's syndrome with renal involvement. *Sci Rep*. 2025 Feb 4;15(1):4211. doi: 10.1038/s41598-025-88368-8. PMID: 39905236; PMCID: PMC11794661.

50. Liao R, Yang HT, Li H, Liu LX, Li K, Li JJ, Liang J, Hong XP, Chen YL, Liu DZ. Recent Advances of Salivary Gland Biopsy in Sjögren's Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10;8:792593. doi: 10.3389/fmed.2021.792593. PMID: 35083248; PMCID: PMC8784519.

51. Gordon AJ, Patel A, Zhou F, Liu C, Saxena A, Rackoff P, Givi B. Minor Salivary Gland Biopsy in Diagnosis of Sjögren's Syndrome. *OTO Open*. 2022 Jul 25;6(3):2473974X221116107. doi: 10.1177/2473974X221116107. PMID: 35909442; PMCID: PMC9326841.

52. van Ginkel MS, Nakshbandi U, Arends S, Haacke EA, Liefers SC, Verstappen GM, van Nimwegen JF, Brouwer E, Stel AJ, Spijkervet FKL, Vissink A, Bootsma H, van der Vegt B, Kroese FGM. Increased Diagnostic Accuracy of the Labial Gland Biopsy in Primary Sjögren Syndrome When Multiple Histopathological Features Are Included. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Mar;76(3):421-428. doi: 10.1002/art.42723. Epub 2024 Jan 9. PMID: 37791984.

53. Martínez-Ceballos MA, Aguilera N, Garzón-González KC, Cajamarca-Baron J, Alzate-Granados JP, Rojas-Villarraga A. Unstimulated whole salivary flow in Sjögren's Syndrome: systematic literature review and meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2021 Feb 3;61(1):8. doi: 10.1186/s42358-020-00158-0. PMID: 33536075.

54. Glavina A, Božić I, Parat K, Perković D, Biočina-Lukenda D, Martinović Kaliterna D, Radić M. Salivary Flow Rate and Oral Status in Patients with Primary Sjögren's Syndrome and Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Study. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 10;13(6):1057. doi: 10.3390/diagnostics13061057. PMID: 36980365; PMCID: PMC10047642.

55. Peng LQ, Chen XH, Yang WJ, Huang WK, Ouyang ZM, Cai LY, Dai L, Mo YQ. Can unstimulated whole salivary flow objectively classify salivary gland secretory function in Sjögren's syndrome? *Clin Rheumatol*. 2024 Dec;43(12):3771-3780. doi: 10.1007/s10067-024-07132-x. Epub 2024 Oct 7. PMID: 39373809; PMCID: PMC11582221.

56. Veenbergen S, Kozmar A, van Daele PLA, Schreurs MWJ. Autoantibodies in Sjögren's syndrome and its classification criteria. *J Transl Autoimmun*. 2021 Dec 27;5:100138. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100138. PMID: 35024595; PMCID: PMC8728464.

57. Chen J, He Q, Yang J, Wu T, Huang Z, Zhang Y, Liao J, Zhang L, Yu X, Yao C, Luo J, Tao Q. Anti-SSA/SSB-negative primary Sjögren's syndrome showing different clinical phenotypes: a retrospective study of 934 cases. *Adv Rheumatol*. 2023 May 15;63(1):21. doi: 10.1186/s42358-023-00304-4. PMID: 37189182.

58. Rasmussen A, Stone DU, Kaufman CE, Hefner KS, Fram NR, Siatkowski RL, Huang AJW, Chodosh J, Rasmussen PT, Fife DA, Pezant N, Grundahl K, Radfar L, Lewis DM, Weisman MH, Venuturupalli S, Wallace DJ, Rhodus NL, Brennan MT, Montgomery CG, Lessard CJ, Scofield RH, Sivils KL. Reproducibility of Ocular Surface Staining in the Assessment of Sjögren Syndrome-Related Keratoconjunctivitis Sicca: Implications on Disease Classification. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Jul;1(5):292-302. doi: 10.1002/acr2.1033. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31453437; PMCID: PMC6710016.

59. Jung HJ, Jun RM, Han KE. The Proportion of Ocular Involvement and Characteristics of Dry Eye Parameters in Primary Sjögren Syndrome Referred from the Rheumatology Department. *Korean J Ophthalmol*. 2024 Dec;38(6):480-488. doi: 10.3341/kjo.2024.0108. Epub 2024 Oct 22. PMID: 39434575; PMCID: PMC11647092.

60. Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T, Le Berre R, Genestet S, Cochener B, Boisrame-Gastrin S, Renaudineau Y, Pers JO, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. 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 Res Ther*. 2017 Dec 6;19(1):269. doi: 10.1186/s13075-017-1475-x. PMID: 29208023; PMCID: PMC5717850.

61. Fana V, Dohn UM, Krabbe S, Terslev L. Application of the OMERACT Grey-scale Ultrasound Scoring System for salivary glands in a single-centre cohort of patients with

suspected Sjögren's syndrome. *RMD Open*. 2021 Apr;7(2):e001516. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001516. PMID: 33879581; PMCID: PMC8061801.

62. Semp DA, Beeson D, Sheppard AL, Dutta D, Wolffsohn JS. Artificial Tears: A Systematic Review. *Clin Optom (Auckl)*. 2023 Jan 10;15:9-27. doi: 10.2147/OPTO.S350185. PMID: 36647552; PMCID: PMC9840372.

63. Hynnekleiv L, Magno M, Moschowits E, Tønseth KA, Vehof J, Utheim TP. A comparison between hyaluronic acid and other single ingredient eye drops for dry eye, a review. *Acta Ophthalmol*. 2024 Feb;102(1):25-37. doi: 10.1111/aos.15675. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37042308.

64. Gonçalves MLL, Ramos ML, Alves MG. Recent advances in diagnostic approaches for Sjögren's syndrome. *Oral (Basel)*. 2024;4(1):48-61. doi:10.3390/oral40100048.

65. Muszyński D, Kucharski R, Marek-Trzonkowska N, Kalinowska M, Brzóska A, Bolcewicz M, Kalinowski L, Kaźmierczak-Siedlecka K. Treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome - what effect does it have on the oral microbiome? *Front Cell Infect Microbiol*. 2025 Apr 14;15:1484951. doi: 10.3389/fcimb.2025.1484951. PMID: 40297612; PMCID: PMC12034647.

66. Wu J, Li D. Pilocarpine treatment of Sjögren's syndrome curative effect of meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Dec;42(12):2490-2498. doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/lkk9qq. Epub 2024 Dec 19. PMID: 39699871.

67. Komuro A, Yokoi N, Sotozono C, Kinoshita S. Effectiveness of Single-Dose Oral Pilocarpine Administration in Patients with Sjögren's Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Dec 30;14(1):91. doi: 10.3390/diagnostics14010091. PMID: 38201400; PMCID: PMC10795738.

68. Wang X, Zhang T, Guo Z, Pu J, Riaz F, Feng R, Fang X, Song J, Liang Y, Wu Z, Pan S, Tang J. The Efficiency of Hydroxychloroquine for the Treatment of Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Sep 7;12:693796. doi: 10.3389/fphar.2021.693796. PMID: 34588979; PMCID: PMC8475756.

69. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, Bijlsma JW. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double

blind crossover trial. *Ann Rheum Dis.* 1993 May;52(5):360-4. doi: 10.1136/ard.52.5.360. PMID: 8323383; PMCID: PMC1005050.

70. Shahdadian M, Saghiri MA, Capitle E. Efficacy of early rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Rheum Dis.* 2025 Jul 1;32(3):211-224. doi: 10.4078/jrd.2024.0149. Epub 2025 Feb 24. PMID: 40584764; PMCID: PMC12202284.

71. Zheng X, Di J, Chen X, Li F, Liu Y, Cao J, Ning X, Wei L, Zheng G. Meta-analysis of the efficacy and safety of rituximab in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Front Immunol.* 2025 Jun 24;16:1561214. doi: 10.3389/fimmu.2025.1561214. PMID: 40630946; PMCID: PMC12234490.

72. Brito-Zerón P, Retamozo S, Kostov B, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, Gottenberg JE, Kruize AA, Mandl T, Ng WF, Seror R, Tzioufas AG, Vitali C, Bowman S, Mariette X, Ramos-Casals M. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2019 Oct 28;5(2):e001064. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001064. PMID: 31749986; PMCID: PMC6827762.

73. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, LeQuang JAK, Pergolizzi JV, Christo PJ. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Ther.* 2021 Jun;10(1):181-209. doi: 10.1007/s40122-021-00235-2. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33575952; PMCID: PMC8119532.

74. Alorfi NM. Pharmacological Methods of Pain Management: Narrative Review of Medication Used. *Int J Gen Med.* 2023 Jul 31;16:3247-3256. doi: 10.2147/IJGM.S419239. PMID: 37546242; PMCID: PMC10402723.

75. Serrano Afonso A, Carnaval T, Videla Cés S. Combination Therapy for Neuropathic Pain: A Review of Recent Evidence. *J Clin Med.* 2021 Aug 11;10(16):3533. doi: 10.3390/jcm10163533. PMID: 34441829; PMCID: PMC8396869.

76. Ikdahl E, Kerola A, Sollerud E, Semb AG. Cardiovascular Implications of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: A Comprehensive Review, with Emphasis on Patients with Rheumatoid Arthritis. *Eur Cardiol.* 2024 Dec 23;19:e27. doi: 10.15420/ecr.2024.24. PMID: 39872418; PMCID: PMC11770528.

77. Radić M, Kolak E, Đogaš H, Gelemanović A, Bučan Nenadić D, Vučković M, Radić J. Vitamin D and Sjögren's Disease: Revealing the Connections-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023 Jan 18;15(3):497. doi: 10.3390/nu15030497. PMID: 36771203; PMCID: PMC9920259.

78. Du H, Fu Z, Zhong Y, Yuan Y, Zhao J, Ding X, Li S, Gao S, Zhu Y, Song H, Wu H. A randomized controlled trial to verify the irrigation of salivary glands in relieving xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Front Immunol*. 2022 Nov 10;13:1039599. doi: 10.3389/fimmu.2022.1039599. PMID: 36439107; PMCID: PMC9684172.

ANEXOS

ANEXO 1- CARTAS DE PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO

I: Carta ao Presidente da Comissão de Ética do CAML

II: Questionário da Comissão de Ética do CAML

III: Autorização do diretor do serviço de Estomatologia da ULS Santa Maria

IV: Parecer favorável da Comissão de Ética do CAML

Exmo. Senhor
Professor Doutor João Forjaz Lacerda
Presidente da Comissão de Ética do CAML

Lisboa, 7 de outubro de 2024

Assunto: Projeto “Esquemas terapêuticos na Síndrome de Sjögren: Estudo Clínico na Unidade Local de Saúde (ULS) Santa Maria”

Venho por este meio submeter à apreciação da Comissão de Ética para a Saúde o estudo acima identificado a realizar no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Dentária.

É um estudo observacional retrospectivo e prospetivo, que irá decorrer no *Serviço de Estomatologia Unidade Local de Saúde (ULS) de Santa Maria* e tem como objetivo a caracterização dos esquemas terapêuticos prescritos no tratamento farmacológico da Síndrome de Sjögren, numa população pertencente ao Serviço de Estomatologia da Unidade de Saúde Local (ULS) Santa Maria.

Com os melhores cumprimentos,

Pel’O Investigador Principal
Estudante do Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Catarina Robim

(Catarina Sousa Robim)

ANEXO 1 – II – Questionário da Comissão de Ética do CAML



CENTRO ACADÉMICO
DE MEDICINA DE LISBOA

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, E.P.E.



HOSPITAL DE
SANTAMARIA



Hospital
Pulido Valente



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA



INSTITUTO
DE MEDICINA
MOLECULAR

João Leão
Antunes

COMISSÃO DE ÉTICA

ESTUDOS NÃO ENVOLVENDO EXPERIMENTAÇÃO HUMANA (OBSERVACIONAL, INQUÉRITOS)

1. IDENTIFICAÇÃO DO PROJECTO

a) Título do projecto (do estudo, investigação, etc.)

Esquemas terapêuticos na Síndrome de Sjögren: Estudo Clínico na Unidade Local de Saúde (ULS) Santa Maria

a) Autores / Promotor

a. Promotor (Indivíduo ou entidade responsável pela execução do estudo)

Professora Doutora Cristiana Maria Palmela Pereira

b. Investigador Principal (juntar resumo CV)

Catarina Robim

c. Colaboradores (juntar resumo CV)

Professor Doutor Francisco Salvado e Silva
Professor Doutor Rui Santos
Dr. Francisco Coutinho
Dra. Ana Rita Simão
Dr.ª Diana Isabel Marques Augusto

d. Há algum Investigador/Colaborador pertencente ao Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.?

Professor Doutor Francisco Salvado e Silva
Dra. Ana Rita Simão
Dr. Francisco Coutinho

c) Natureza do estudo:

Inquérito isolado Estudo Observacional Estudo retrospectivo com colheita de dados pessoais
Inquéritos seriados Outro

1

COMISSÃO DE
ÉTICA DO CHLN E DO CAML

Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90
ana.pimentel@chln.min-saude.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 215
www.chln.pt



CENTRO ACADÉMICO
DE MEDICINA DE LISBOA

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA



Hospital
Pólo Valente



LISBOA
UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA



INSTITUTO
DE MEDICINA
MOLECULAR

JOÃO LUIZ
ARAUJO

Qual?

Estudo Observacional retrospectivo a 5 anos e prospetivo a 6 meses.

d) Local onde decorre o estudo (Departamento, Instituto, Laboratório, etc):

Serviço de Estomatologia do Hospital de Santa Maria do Centro Hospitalar Lisboa Norte

e) Existem outros centros, onde a mesma investigação será feita?

Sim, Nacionais

Sim, Internacionais

Outro

Em caso afirmativo indique-os

Descreva sucintamente o (s) objectivo (s) da investigação:

O objetivo do presente estudo observacional retrospectivo a 5 anos e prospetivo a 6 meses, consiste na caracterização dos esquemas terapêuticos prescritos no tratamento farmacológico da Síndrome de Sjögren, numa população pertencente ao Serviço de Estomatologia da Unidade de Saúde Local (ULS) Santa Maria.

2

COMISSÃO DE

ÉTICA DO CHLN E DO CAML

Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90
ana.pimentel@chln.min-saude.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 215
www.chln.pt



CENTRO ACADÉMICO
DE MEDICINA DE LISBOA

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, IPE

HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
Público-Valente

U
LISBOA
UNIVERSIDADE
DE LISBOA

ME
FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA



f) **Encargos e situações especiais** (se a investigação proposta envolve):

- i) Envolvimento de pessoal administrativo - indique o tipo, frequência e duração prevista. Especifique se o tempo ocupado com a sua colaboração se destina especialmente para esta investigação ou se seria executado no âmbito dos cuidados assistenciais habituais a prestar ao doente.

O presente estudo não envolve pessoal administrativo.

- ii) Consultas / entrevistas de seguimento – Especifique se as consultas são feitas especialmente para esta investigação ou se seriam executadas no âmbito dos cuidados médicos habituais a prestar ao doente.

Especifique se os entrevistadores estão obrigados ao segredo médico ou - em alternativa - se assinaram um acordo de confidencialidade com a Instituição.

Oftalmologia, Reumatologia e Estomatologia.

g) **Caderno de recolha de dados (CRF):**

- i) Como serão recolhidos os dados? (Nota: junte um exemplar do caderno de recolha de dados)

Os dados serão recolhidos pelo investigador principal e serão introduzidos em dois cadernos de recolha de dados, em formato Excel, que se encontram em anexo.

- ii) No primeiro caderno, constará o número de processo do paciente, ao qual será atribuído um número aleatório – designado por número de projeto. Esta folha não tem como função identificar o paciente, pelo que se procederá à sua posterior eliminação de modo a preservar a confidencialidade dos dados recolhidos. No segundo caderno constará o número de projeto associado ao sexo, data de nascimento e idade do paciente. Por fim, na segunda folha, o número de projeto encontrar-se-á associado aos restantes dados recolhidos, sendo estes a data da primeira consulta, data da última consulta, motivo da consulta, tipologia da Síndrome de Sjögren, patologia degenerativa associada, sinais e sintomas, exame utilizado no diagnóstico, esquema terapêutico (grupo farmacológico, princípio ativo, forma farmacêutica, via de administração, dose, intervalo e duração).

3

COMISSÃO DE

ÉTICA DO CHLN E DO CAML

Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90
ana.pimentel@chln.min-saude.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 215
www.chln.pt

h) **Comentários adicionais** (por favor indicar a alínea a que se referem)

2. **JUSTIFICAÇÃO CIENTÍFICA DA INVESTIGAÇÃO**

Descreva sucintamente os fundamentos científicos da investigação. Indique em particular:

- Se a investigação já foi feita anteriormente com seres humanos, qual o motivo que justifica a sua repetição; no caso de a investigação nunca ter sido realizada em seres humanos, se o problema foi devidamente estudado a nível experimental em animais de modo a otimizar os aspectos analíticos e técnicos e avaliar os possíveis danos.

O presente estudo é observacional retrospectivo e prospetivo, pelo que não será feita qualquer intervenção em seres humanos.

3. **SUJEITOS**

Número de indivíduos previstos incluir:

Critérios inclusão/exclusão :

Critérios de inclusão: todos os processos do Departamento de Estomatologia da ULS de Santa Maria, cujos pacientes apresentem Síndrome de Sjögren Primária ou Secundária e a quem tenha sido prescrita terapêutica farmacológica para remissão dos sintomas.

4

**COMISSÃO DE
ÉTICA DO CHLN E DO CAML**

Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90
ana.pimentel@chln.min-saude.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 215
www.chln.pt



CENTRO ACADÉMICO
DE MEDICINA DE LISBOA

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



SANTAMARIA



As mulheres grávidas são excluídas?

Sim

Não

As crianças são excluídas?

Sim

Não

Os doentes com perturbações psíquicas são excluídos?

Sim

Não

Os indivíduos com compreensão comprometida são excluídos?

Sim

Não

4. DESCRIÇÃO RESUMIDA DO PLANO DA INVESTIGAÇÃO

Data prevista do início:

Outubro de 2024

Data prevista da conclusão:

Setembro de 2025

5. RISCO / BENEFÍCIO

a) Potenciais benefícios para o doente pela participação no estudo

Não aplicável.

5

COMISSÃO DE

ÉTICA DO CHLN E DO CAML

Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90
ana.pimentel@chln.min-saude.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 215
www.chln.pt



**CENTRO ACADÉMICO
DE MEDICINA DE LISBOA**

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NOROESTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA



LISBOA
UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA



INSTITUTO
de Medicina
Molecular
João Leão
Azeites

b) Precauções que julga dever ser observadas na realização do estudo

Assegurar a confidencialidade dos dados, do modo descrito no ponto 1- g) ii).

c) Questões previsíveis

Não aplicável.

d) Considera que os meios utilizados no estudo podem violar a privacidade do doente?

Sim Não

Em caso afirmativo, indique que medidas serão tomadas para assegurar a confidencialidade

e) Pagamento aos doentes

Pelas deslocações Sim Não

Pelas faltas ao serviço Sim Não

Por danos resultantes da sua participação no estudo Sim Não



CENTRO ACADÉMICO
DE MEDICINA DE LISBOA

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, IPE



6. CONSENTIMENTO ESCLARECIDO (Junte cópia)

a) A investigação ou estudo envolve:

- Menores Sim Não

- Incapazes Sim Não

Em caso afirmativo, juntar folha de consentimento para os representantes legais.

Caso o menor disponha de capacidade de entendimento e manifestação de vontade é necessário também o seu consentimento (recomendável a partir dos 7 anos, obrigatório a partir dos 16 anos).

7. BENEFÍCIOS PARA O INVESTIGADOR / INSTITUIÇÃO

a) Que tipo de benefícios resultarão do estudo, para o investigador e/ou instituição?

Especifique

Possibilitar um maior conhecimento face aos esquemas terapêuticos utilizados em pacientes diagnosticados com Síndrome de Sjögren Primária ou Secundária, procurando o estabelecimento de uma relação entre a prescrição de agentes farmacológicos ou não farmacológicos e o tipo de sintomatologia associada.

Se apropriado junte cópia do acordo financeiro.

- b) Os dados obtidos constituirão propriedade exclusiva do promotor? Sim Não

7

COMISSÃO DE

ÉTICA DO CHLN E DO CAML

Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90
ana.pimentel@chln.min-saude.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 215
www.chln.pt

Investigadores e Colaboradores do grupo de investigação indicado para este projeto.

c) A publicação dos resultados do estudo será da exclusiva responsabilidade do promotor?

Sim Não

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Data do pedido de submissão (DD / MM / AAAA):

Eu abaixo assinado, na qualidade de investigador principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes das Declarações de Helsínquia a de Tóquio, da Organização Mundial de Saúde e da Comunidade Europeia, respeitando os imperativos refletidos no Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD) entrado em vigor em 25 de Maio de 2018, por força do disposto no novo regulamento de proteção dos dados pessoais (Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27/04/16), publicado no dia 4 de Maio de 2016, no que se refere à experimentação que envolva seres humanos, bem como o constante na Lei Nº 21/14 de 16 de Abril, DR 1ª Série.

Lisboa, - de - de 2023

Catarina Robim

8 COMISSÃO DE ÉTICA DO CHLN E DO CAML

Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90
ana.pimentel@chln.min-saude.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 215
www.chln.pt

ANEXO 1 – III – Autorização do diretor do serviço de Estomatologia da ULS Santa Maria

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente

AUTORIZAÇÃO DO DIRECTOR DE SERVIÇO

Título da Tese

Esquemas terapêuticos na Síndrome de Sjögren: Estudo Clínico na Unidade Local de Saúde (ULS) Santa Maria

Protocolo

Promotor: Professora Doutora Cristiana Palmela Pereira

O Serviço de Estomatologia deste hospital possui as infra-estruturas e os equipamentos necessários à realização deste estudo observacional e a equipa deste serviço apresenta a competência técnica necessária para a realização deste estudo em cumprimento com as Boas Práticas Clínicas.

Confirmando que o Investigador Principal (Catarina Sousa Robim) deste estudo tem conhecimento das Boas Práticas Clínicas.

O Serviço dispõe de capacidade de arquivo e armazenamento de toda a documentação relativa à realização do estudo.

A monitorização será realizada em espaço adequado à verificação dos dados do ensaio, nomeadamente em salas de reunião deste serviço, sob supervisão dos investigadores e/ou pessoal do centro delegado pelo Investigador Principal para o efeito.

Perante o que ficou exposto, e na qualidade de Diretor do Serviço de Estomatologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, E.P.E. – Hospital de Santa Maria, venho afirmar que autorizo a realização do referido estudo observacional.

Ressalvo, no entanto, que a minha autorização está condicionada à autorização / parecer exigidos, respetivamente da Direção Clínica do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, E.P.E. – Hospital de Santa Maria, e da Comissão de Ética do CHULN e do Centro Académico de Medicina de Lisboa – CAML.

Lisboa, 10 de outubro de 2024

Diretor do Serviço de Estomatologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, E.P.E. – Hospital de Santa Maria

ANEXO 1 – IV – Parecer favorável da Comissão de Ética do CAML

**Presidente**

Prof. Doutor Mário Miguel Coelho da Silva Rosa

Vice-Presidente

Prof. Doutor Luis António Proença Duarte Madeira

Membros

Prof.ª Doutora Ana Cristina Gomes Espada e Sousa
Prof.ª Doutora Ana Patrícia Pinheiro Antunes
Prof.ª Doutora Claudia Sofia Oliveira Dias Monge
Dra. Graça Maria M. Pereira Nogueira
Prof.ª Doutora Joana Catarina da Cruz Mendes Branquinho
Dra. Patrícia Cristina Ramalho Batista Janeiro da Nóbrega
Prof. Doutor Patrício Ricardo da Terra Aguiar
Prof. Doutor Samuel Filipe Gomes Pombo
Prof.ª Doutora Teresa Raquel Duarte Pacheco

Exma. Senhora

Dra. Catarina Robim

Lisboa, 17 de Março de 2025

Nossa Ref.º Nº 302/24

Assunto: Estudo "Esquemas terapêuticos na Síndrome de Sjogren: estudo clínico na ULSSM"

Pela presente se informa que o projeto citado em epígrafe obteve na reunião realizada no dia 12 de Março de 2025, **parecer favorável da Comissão de Ética**, considerando-se observados os imperativos que fundeiam as Boas práticas clínicas, os preceitos internacionalmente reconhecidos de qualidade ética e científica que devem ser respeitados na conceção e na realização dos estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos.

No uso das competências próprias constantes do disposto no Decreto-Lei. N.º 97/95 de 10 de Maio, e no exercício das suas funções em observância ao deliberado na Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril, que aprova a lei da investigação clínica, na sua atual redação alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27/07/15, complementada pelo Decreto-Lei n.º 80/2018 (DR n.º 198-2018, Série I de 2018/10/15) que reforça o papel das comissões de ética no contexto da instituição em que se integram, na sua missão de contribuir para o cumprimento de princípios da ética e da bioética, na prestação de cuidados de saúde e na realização de investigação clínica, e ainda em harmonia com os regulamentos internos do CHULN, os códigos deontológicos, as convenções, e as recomendações constantes das declarações e diretrizes internacionais, designadamente as Declarações de Helsínquia a de Tóquio, da Organização Mundial de Saúde e da União Europeia, a Comissão de Ética avaliou o estudo que considera obedecer aos requisitos éticos fundamentais que devem ser respeitados, refletindo o primado da dignidade e da integridade humanas.

Encontra-se assegurado o direito à integridade moral e física do participante, cumpre as precauções essenciais, cujo desígnio visa minimizar eventuais danos para os seus direitos de personalidade, bem como o direito à privacidade e à proteção dos dados pessoais que lhe dizem respeito, respeitando os imperativos refletidos no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) entrado em vigor em 25 de Maio de 2016 e plenamente aplicável a partir de 25 de Maio de 2018, (Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27/04/16), de 27 de abril, publicado no Jornal Oficial da União Europeia, no dia 4 de Maio de 2016, e na Lei n.º 58/2019, de 8 de Agosto

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética do CAML

Prof. Doutor Mário Miguel Rosa

COMISSÃO DE ÉTICA DO CAML

AVENIDA PROFESSOR EGAS MONIZ
1649-035 LISBOA
TEL. - 21 780 54 05; FAX - 21 780 54 90
ana.pimentel@chln.min-saude.pt

ALAMEDA DAS LINHAS DE TORRES, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 215
www.chln.pt

ANEXO 2 - EDITOR DE IBM SPSS®