



# **Comorbilidades em pacientes com Síndrome de Sjögren**

**Maria Margarida da Silva Oliveira Óscar Pinto**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu

**fevereiro de 2025**



### **Declaração de Integridade**

Eu, Maria Margarida da Silva Oliveira Óscar Pinto, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43616 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 28/02/2025

Maria Margarida da Silva Oliveira Óscar Pinto

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente  
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)



## **Dedicatória**

"Onde quer que a arte da medicina seja amada, haverá também amor pela humanidade." - Hipócrates

Dedico esta conquista a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para o meu percurso acadêmico e pessoal. Aos meus familiares, pelo apoio incondicional; aos amigos, pela motivação constante; e aos professores, pelo conhecimento e orientação que foram essenciais nesta caminhada. A todos, o meu mais profundo agradecimento.



## Agradecimentos

Ao longo desta jornada desafiante e enriquecedora, muitos foram aqueles que estiveram ao meu lado. A cada um deles, dedico esta conquista com profunda gratidão.

Ao meu orientador, Dr. Pedro Abreu, expresso o meu sincero reconhecimento pelo esforço, dedicação e paciência ao longo deste percurso. A sua orientação foi essencial, pela forma incansável como me orientou, sempre disponível para esclarecer dúvidas e incentivar o meu crescimento. O seu compromisso e sabedoria foram fundamentais para que esta tese se tornasse realidade.

Um agradecimento muito especial às Anas, à Beatriz, à Catarina, ao Francisco, à Graça, à Jani e aos meus afilhados, que transformaram a Covilhã num lugar inesquecível. Foram seis anos desafiantes, mas repletos de momentos que levarei para sempre no coração. Entre estudos, risos, noites longas e memórias partilhadas, foram vocês que tornaram cada etapa mais leve e que fizeram com que cada dia valesse a pena. Obrigada por estarem sempre presentes, nos bons e nos maus momentos, e por nunca deixarem que eu caminhasse sozinha.

À minha querida amiga Márcia. Obrigada por nunca hesitares em estar ao meu lado, nos momentos mais difíceis e por acreditares sempre em mim. A tua amizade foi e sempre será um dos meus maiores pilares. Esta vitória também te pertence, porque sem ti, o caminho teria sido muito mais difícil.

À minha família, a base sólida que sempre me sustentou. Aos meus avós e ao Kiko por serem um pilar de amor e inspiração, por cada palavra de incentivo e cada gesto de carinho que me fez acreditar que seria capaz. Por último, um agradecimento que jamais poderia ser expresso em palavras à altura do que realmente significa para mim. Um agradecimento muito especial aos meus pais, ao meu irmão e à Cecília, que nunca desistiram de mim, pelo apoio genuíno, pelas palavras certas nos momentos difíceis. Foram eles que me ergueram nos momentos de fraqueza, que me deram forças quando o caminho parecia impossível e que, com amor incondicional, me mostraram que nenhum sonho é grande demais quando temos quem acredite em nós. Esta conquista é tão minha quanto vossa.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para que este momento fosse possível, o meu mais profundo agradecimento. Esta vitória é também vossa.



## Resumo

**Introdução:** A Síndrome de Sjögren (SS) primária é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por infiltração linfocítica nas glândulas exócrinas, resultando em manifestações clássicas de secura ocular e oral, além de uma ampla gama de comorbilidades que afetam diversos sistemas orgânicos. Essa condição apresenta uma prevalência notória, sobretudo entre mulheres, e o seu diagnóstico tardio frequentemente associa-se a complicações que comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

**Objetivos:** Avaliar a prevalência e a relação entre a expressão clínica da SS primária e um conjunto de comorbilidades em 47 pacientes acompanhados na consulta de Reumatologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB). Pretende-se, assim, aprofundar o entendimento sobre os padrões clínicos e os fatores preditivos que influenciam o prognóstico desses pacientes, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas.

**Métodos:** Estudo observacional, transversal e retrospectivo, com análise de dados clínicos, laboratoriais, demográficos e terapêuticos extraídos dos registos médicos dos participantes. Foram aplicadas ferramentas como o Índice de Atividade da Doença (ESSDAI) e o Newcastle Sjögren's Stratification Tool (NSST) para a estratificação dos pacientes, permitindo uma avaliação detalhada das manifestações e comorbilidades associadas à SS primária.

**Resultados:** Os resultados demonstraram uma elevada prevalência de comorbilidades, destacando-se a dislipidemia (48,94%), hipertensão arterial (46,81%), obesidade (38,30%), depressão (27,66%) e fibromialgia (23,40%). Adicionalmente, o estudo identificou a presença de outras condições relevantes, como doenças autoimunes secundárias, distúrbios hematológicos e complicações cardiovasculares, de forma a evidenciar a complexidade da SS primária e a necessidade de um acompanhamento multidisciplinar.

**Conclusão:** Em conclusão, os achados reforçam que a SS primária é uma doença multifacetada que procura uma abordagem terapêutica personalizada e um seguimento clínico integrado, envolvendo diversas especialidades médicas. A implementação de protocolos de rastreio precoce e intervenções direcionadas poderá não apenas melhorar o prognóstico, mas também otimizar a qualidade de vida dos pacientes, enfatizando a

importância de investigações futuras para aprofundar os mecanismos subjacentes à interação entre a SS primária e suas comorbilidades.

## **Palavras-chave**

Síndrome de Sjögren; Comorbilidades; Dor





## Abstract

**Introduction:** Primary Sjögren's Syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration in the exocrine glands, resulting in classic manifestations of ocular and oral dryness, in addition to a wide range of comorbidities that affect several organ systems. This condition has a notorious prevalence, especially among women, and its late diagnosis is often associated with complications that significantly compromise the quality of life of patients.

**Objectives:** Evaluate the prevalence and relationship between the clinical expression of primary SS and a set of comorbidities in 47 patients followed up at the Rheumatology consultation of the Local Health Unit of Castelo Branco (ULSCB). It is intended, therefore, to deepen the understanding of the clinical patterns and predictive factors that influence the prognosis of these patients, contributing to the development of personalized therapeutic strategies.

**Methods:** Observational, cross-sectional and retrospective study, with analysis of clinical, laboratory, demographic and therapeutic data extracted from the participants' medical records. Tools such as the Disease Activity Index (ESSDAI) and the Newcastle Sjögren's Stratification Tool (NSST) were applied to stratify patients, allowing a detailed assessment of the manifestations and comorbidities associated with primary SS.

**Results:** The results showed a high prevalence of comorbidities, especially hypertension (46.81%), dyslipidemia (48.94%), obesity (38.30%), fibromyalgia (23.40%) and depression (27.66%). In addition, the study identified the presence of other relevant conditions, such as secondary autoimmune diseases, hematological disorders, and cardiovascular complications, in order to highlight the complexity of primary SS and the need for multidisciplinary follow-up.

**Conclusion:** In conclusion, the findings reinforce that primary SS is a multifaceted disease that seeks a personalized therapeutic approach and an integrated clinical follow-up, involving several medical specialties. The implementation of early screening protocols and targeted interventions may not only improve the prognosis, but also optimize the quality of life of patients, emphasizing the importance of future investigations to deepen the mechanisms underlying the interaction between primary SS and its comorbidities.

## **Keywords**

Sjögren's syndrome;comorbidities;pain



# Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	x
Abstract	xiii
Keywords	xiv
Lista de Figuras	xix
Lista de Tabelas	xxi
Lista de Acrónimos	xxiii
1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	5
2.1 Bases racionais para a investigação	5
2.2 Objetivos e Metodologia	5
2.3 Recolha de dados	5
2.4 População de Estudo e Critérios de Inclusão e Exclusão	7
2.5 Tratamento estatístico dos dados	8
2.6 Considerações éticas e legais	8
3. Resultados	11
3.1 Sexo, Raça e Faixa Etária	11
3.2 Hábitos tabágicos	12
3.3 Referenciação (de especialidade) e motivos de referenciação para Reumatologia	13
3.4 Manifestações Clínicas e Glandulares	14
3.5 Testes diagnósticos e Perfil imunológico	15
3.6 Tratamento farmacológico	16
3.7 Prevalência de Comorbilidades	17

3.8	Índice de Atividade da Doença (ESSDAI)	20
3.9	Resultados do NSST	20
4.	Discussão	23
4.1	Limitações do Estudo	33
4.2	Dificuldades do estudo	33
4.3	Pontos fortes do estudo	34
4.4	Investigações futuras	34
4.5	Desenvolvimento de Estratégias	35
5.	Conclusão	37
6.	Referências Bibliográficas	41



## **Lista de Figuras**

Figura 1 - Distribuição da referência dos pacientes por especialidade .....	13
Figura 2 - Distribuição do motivo da referência dos pacientes .....	14
Figura 3 - IMC dos pacientes .....	18



## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Variáveis Demográficas e Clínicas .....	6
Tabela 2 - Variáveis Laboratoriais, Imunológicas e de Comorbilidades .....	6
Tabela 3 – Distribuição da amostra por sexo. ....	11
Tabela 4 - Distribuição da amostra por raça. ....	11
Tabela 5 - Distribuição da amostra por faixa etária. ....	12
Tabela 6 - Características etárias da amostra. ....	12
Tabela 7 - Hábitos Tabágicos da amostra. ....	12
Tabela 8 - Manifestações clínicas da amostra em estudo.....	14
Tabela 9 - Manifestações glandulares da amostra em estudo. ....	15
Tabela 10 - Testes diagnósticos da amostra em estudo.....	15
Tabela 11 - Anticorpos da amostra em estudo. ....	16
Tabela 12 - Terapêutica habitual da amostra em estudo.....	17
Tabela 13 - DMO da amostra em estudo.....	18
Tabela 14 – Comorbilidades da amostra em estudo.....	19



## Lista de Acrónimos

AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
ANAs	Anticorpos Antinucleares
ANTI-CCP	Anticorpos Anti-Peptídeos Cíclicos Citrulinados
AR	Artrite Reumatoide
DMO	Densidade Mineral Óssea
ESSDAI	<i>EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index</i>
ESSPRI	<i>EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index</i>
FA	Fibrilhação Auricular
FM	Fibromialgia
FR	Fator Reumatoide
GRP	Gabinete de Relações Públicas
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HCQ	Hidroxicloroquina
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice De Massa Corporal
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
LNH	Linfoma Não <i>Hodgkin</i>
MGF	Medicina Geral e Familiar
MMF	Micofenolato de Mofetilo

MTX	Metotrexato
NSST	<i>Newcastle Sjögren's Stratification Tool</i>
OP	Osteoporose
PDN	Prednisona
UBI	Universidade da Beira Interior
ULSCB	Unidade Local de Saúde de Castelo Branco
SS	Síndrome de <i>Sjögren</i>
SSA	(Anti-SSA ou Anti-Ro) Anticorpo contra a proteína Ro
SSB	(Anti-SSB ou Anti-La) Anticorpo contra a proteína La
SSDAI	<i>Sjogren's Syndrome Disease Activity Index</i>
SSDDI	<i>Sjogren's Syndrome Disease Damage Index</i>
STC	Síndrome Do Túnel Cárpico





## 1. Introdução

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune, de caráter crônico e de evolução lenta, caracterizada pela infiltração linfocítica nas glândulas exócrinas, atingindo especialmente as glândulas lacrimais e salivares (1). Clinicamente manifesta-se por sintomas de sicca (ressecamento das superfícies mucosas), geralmente por secura ocular (xerofthalmia) e oral (xerostomia), fadiga e dor (2). Também é frequente a secura de outras superfícies mucosas como nariz, faringe, laringe e vagina (3). Embora a etiologia da SS permaneça desconhecida, há evidências que indicam a contribuição de fatores ambientais, predisposições genéticas e hormonais (1).

A SS é uma condição que apresenta uma prevalência considerável, afetando entre 0.5%-1.0% da população. Embora possam ser afetados indivíduos de qualquer idade, os sintomas geralmente manifestam-se entre os 45-55 anos. Destaca-se uma predileção notável por mulheres, com um rácio entre mulheres e homens de 9:1 (4). A SS pode ocorrer em mulheres durante os anos férteis, no entanto, a maioria dos casos é diagnosticada logo após a menopausa (5).

A SS pode manifestar-se de duas formas: como um distúrbio primário (SS Primária) ou com outro distúrbio autoimune subjacente (SS Secundária) (1). Diversos estudos têm demonstrado a existência de uma ampla gama de comorbilidades associadas à SS, que abrangem distúrbios reumatológicos, tais como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (LES), doenças autoimunes, como tiroidite de Hashimoto e doença celíaca, doenças hematológicas, como anemia e linfomas, distúrbios neurológicos, como neuropatia periférica e acidente vascular cerebral, doenças pulmonares, como bronquite e fibrose pulmonar, e distúrbios psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade (6).

A SS é uma condição multifacetada, com envolvimento de múltiplos sistemas orgânicos e uma vasta gama de comorbilidades associadas (6). Pacientes com SS apresentam um risco significativamente maior de desenvolver comorbilidades em relação à população em geral. A identificação precoce e a triagem sistemática dessas comorbilidades revestem-se de importância crucial, visto que influenciam não apenas a qualidade de vida e o prognóstico do paciente, mas também as decisões terapêuticas a serem tomadas pelo médico (7).

Em pacientes que manifestam sintomas de secura oral e ocular, é imperativo proceder com uma avaliação abrangente dos sinais objetivos de xerostomia e xerofthalmia. Os testes apropriados para tal avaliação incluem o teste de *Schirmer*, exame de lâmpada de fenda e a medição do fluxo salivar total não estimulado. Além disso, exames laboratoriais devem

ser conduzidos para elucidar a causa subjacente dos sintomas de sicca. A presença de anticorpos contra a proteína Ro (anti-Ro) constitui um indicador robusto da SS. A detecção de anticorpos contra a proteína La (anti-La), fator reumatoide (FR) e anticorpos antinucleares (ANA) é comum em pacientes cuja etiologia dos sintomas de sicca é de origem autoimune. Exames de imagem e biópsias podem ser realizados para proporcionar suporte adicional ao diagnóstico diferencial (4).

As decisões terapêuticas são fundamentadas na avaliação das manifestações sintomáticas e extraglandulares apresentadas pelos pacientes. O controlo dos sintomas de sicca é alcançado por meio da educação do paciente, interrupção de medicamentos potencialmente prejudiciais e tratamento das complicações derivadas. Sinais sistémicos menos intensos, como a fadiga, são adequadamente geridos com a incorporação de exercícios físicos regulares à rotina do paciente. No caso de dor, pode ser necessário implementar terapêutica com glicocorticoides, em doses moderadas e de forma temporária, além de, em certos casos, o uso de fármacos modificadores da doença. Manifestações sistémicas agudas e severas demandam tratamento com glicocorticoides e/ou agentes imunossupressores. Apesar do potencial promissor dos agentes biológicos, ainda não existem ensaios clínicos que comprovem a sua eficácia. Os novos tratamentos procuram direccionar-se a alvos associados aos mecanismos imunopatológicos subjacentes à SS Primária, incluindo células epiteliais, células T, hiperatividade de células B, citocinas pró-inflamatórias, a formação de centros germinativos ectópicos, e modificações epigenéticas (8).

Este estudo visa avaliar a prevalência e a possível relação entre a expressão clínica da SS e um conjunto de comorbilidades em 47 pacientes seguidos na consulta da Unidade de Reumatologia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB). A análise destes dados clínicos permitirá caracterizar melhor o padrão de comorbilidades associadas à doença, com implicações importantes para o diagnóstico, tratamento e gestão dos pacientes, contribuindo assim para uma melhoria da qualidade de vida. Além disso, a identificação de padrões de comorbilidades em subgrupos específicos de pacientes com SS, utilizando ferramentas de estratificação clínica como o *Newcastle Sjögren's Stratification Tool* (NSST), pode auxiliar na identificação de fatores preditivos e na personalização da abordagem terapêutica (9). Desta forma, esta investigação não apenas contribuirá para uma melhor compreensão da complexidade da SS, mas também para o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes e individualizadas.





## **2. Materiais e Métodos**

### **2.1 Bases racionais para a investigação**

Este estudo baseia-se na crescente evidência de que a SS é uma doença complexa, associada a uma ampla gama de comorbilidades que impactam significativamente a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes. Embora estudos prévios tenham investigado a prevalência dessas comorbilidades, existe uma variabilidade significativa nos resultados, refletindo diferenças na metodologia e nas características das populações estudadas. A compreensão exaustiva do perfil de comorbilidades nesta doença multissistêmica é crucial para a otimização da gestão clínica e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e individualizadas. A utilização do NSST visa aprimorar a análise e a identificação de fatores preditivos de comorbilidades específicas em diferentes perfis clínicos de pacientes com SS.

### **2.2 Objetivos e Metodologia**

O objetivo principal deste estudo é avaliar a prevalência e a possível relação entre a expressão clínica da SS e um conjunto de comorbilidades em 47 pacientes seguidos na consulta de Reumatologia na ULSCB. A investigação aplicará um delineamento observacional, transversal e retrospectivo, de forma a analisar dados clínicos preexistentes, com o auxílio do NSST para estratificação dos pacientes. A hipótese subjacente é que diferentes perfis clínicos de SS, podem estar associados a padrões distintos de comorbilidades.

### **2.3 Recolha de dados**

Os dados foram recolhidos a partir de registos clínicos de 47 pacientes com diagnóstico confirmado de SS acompanhados numa unidade de Reumatologia durante o período de março de 2011 a dezembro de 2024. As Tabela 1 e 2 descrevem as variáveis recolhidas:

Comorbilidades em pacientes com Síndrome de Sjögren

Tabela 1 – Variáveis Demográficas e Clínicas

Variável	Fonte	Método de Recolha
Sexo	Prontuário Médico	Registo direto
Raça	Prontuário Médico	Registo direto
Idade (atual)	Prontuário Médico	Registo direto
Idade do Diagnóstico	Prontuário Médico	Registo direto
Hábitos Tabágicos	Prontuário Médico	Registo direto
Tumefação Parotídea	Prontuário Médico	Avaliação clínica
Queixas Articulares	Prontuário Médico	Avaliação clínica
Púrpura	Prontuário Médico	Avaliação clínica
Teste de Schimmer	Prontuário Médico	Registo direto
Xerostomia	Prontuário Médico	Avaliação clínica
Xeroftalmia	Prontuário Médico	Avaliação clínica

Tabela 2 - Variáveis Laboratoriais, Imunológicas e de Comorbilidades

Variável	Fonte	Método de Recolha
Tiroidite Autoimune	Exames laboratoriais	Registo direto
Perfil Imunológico (ANA, etc)	Exames laboratoriais	Títulos de anticorpos (ex: ANA, SSA, SSB, FR, CCP), valores quantitativos e qualitativos
Vitamina D	Exames laboratoriais	Registo direto
Biópsia de Glândulas Salivares	Relatório de Biópsia	Registo direto
Tratamento	Prontuário médico	Registo direto – descrição da medicação
Comorbilidades	Prontuário médico; exames adicionais	Registo direto – lista de comorbilidades diagnosticadas (HTA, Dislipidemia, Obesidade, DM2, etc.)
Osteoporose (OP) /Osteopenia	Exames de Densitometria Óssea	Classificação de acordo com critérios da OMS
ESSDAI	Calculado com base em outros dados	Índice de atividade da doença, utilizando fórmula apropriada
DMO	Densitometria Óssea	Registo direto do T-score e densidade mineral óssea
Resultados de RMN	Relatório de RMN	Descrição das características observadas na imagem

## **2.4 População de Estudo e Critérios de Inclusão e Exclusão**

A população alvo deste estudo compreendeu indivíduos adultos diagnosticados com SS primária, acompanhados em consulta da Unidade de Reumatologia. A seleção dos participantes seguiu critérios de inclusão e exclusão rigorosos, visando minimizar vieses e garantir a homogeneidade da amostra, conforme é detalhado a seguir:

### **Critérios de Inclusão:**

- 1.** Diagnóstico confirmado de SS primária, baseado em critérios de classificação internacionalmente reconhecidos, como os critérios americanos-europeus revistos para a classificação da SS. A confirmação diagnóstica levou em consideração dados clínicos (seca oral e ocular), resultados de exames laboratoriais (autoanticorpos anti-SSA e/ou anti-SSB), e, quando disponível, resultados de biópsia de glândulas salivares.
- 2.** Disponibilidade de registos médicos completos e consistentes contendo as informações necessárias para as variáveis incluídas na análise, incluindo dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de tratamento.
- 3.** Consentimento informado para a utilização dos dados clínicos anonimizados para fins de pesquisa, respeitando as normas éticas da pesquisa em saúde.

### **Critérios de Exclusão:**

- 1.** Ausência de informações incompletas nos registos médicos para qualquer das variáveis analisadas. Dados incompletos ou inconsistentes poderiam comprometer a qualidade da análise e a interpretação dos resultados.
- 2.** Presença de condições clínicas concomitantes graves e/ou instáveis que pudessem interferir na avaliação da SS e/ou das comorbilidades. Essa exclusão visa controlar potenciais fatores de confusão e garantir a interpretação correta dos resultados.

A amostra final incluiu 47 participantes que preencheram todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão. A caracterização demográfica e clínica detalhada da amostra será apresentada na secção de resultados.

## **2.5 Tratamento estatístico dos dados**

Os dados recolhidos foram organizados e registados informaticamente no software Microsoft Excel 2016. A apresentação dos resultados baseou-se na construção de tabelas e gráficos que sintetizam as informações obtidas por meio de frequências e percentagens para uma análise e interpretação mais concisa e clara.

## **2.6 Considerações éticas e legais**

O presente estudo foi aprovado pelo Conselho de Administração e pela Comissão de Ética da ULSCB.





### 3. Resultados

Após a recolha de dados e seguindo a metodologia previamente delineada, procedeu-se a uma análise descritiva com o propósito de caracterizar e sintetizar dados de 47 pacientes com diagnóstico confirmado de SS primária, recrutados na consulta da Unidade de Reumatologia da ULSCB. A análise dos dados focou-se na caracterização da população, prevalência de comorbilidades e potenciais associações entre variáveis clínicas e comorbilidades.

#### 3.1 Sexo, Raça e Faixa Etária

A análise da distribuição por sexo revelou que 8,51% dos pacientes eram do sexo masculino (4 pessoas), enquanto 91,49% pertenciam ao sexo feminino (43 pessoas), evidenciando uma predominância marcante de pacientes do sexo feminino, com um rácio feminino/masculino de 0,09.

Tabela 3 – Distribuição da amostra por sexo.

Sexo	Número de doentes	Percentagem (%)
Masculino	4	8,51
Feminino	43	91,49
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100,00%</b>

No que respeita à raça, verificou-se que a maioria dos pacientes é caucasóide (97,87%), enquanto apenas 1 paciente pertence à raça negra.

Tabela 4 - Distribuição da amostra por raça.

Raça	Número de doentes	Percentagem (%)
Caucasiana	46	97,87
Negra	1	2,13
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100,00%</b>

Relativamente à distribuição por faixa etária, observou-se que a maior parte dos pacientes se situava no grupo dos 65 aos 84 anos (55,32%), seguido pela faixa etária dos 35 aos 64 anos (40,43%). O grupo com idade superior a 85 anos apresentou a menor representatividade, com apenas 4,26% dos casos. A média de idades dos participantes foi de 65,3 anos.

Tabela 5 - Distribuição da amostra por faixa etária.

<b>Idade</b>	<b>Número de doentes</b>	<b>Percentagem (%)</b>
35-64	19	40,43
65-84	26	55,32
≥ 85	2	4,26
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100,00</b>

Tabela 6 - Características etárias da amostra.

<b>Idade máxima</b>	88
<b>Idade mínima</b>	38
<b>Idade média</b>	65,3

O diagnóstico de SS primária é feito, em média, aos 56,87 anos.

### **3.2 Hábitos tabágicos**

No que concerne a hábitos tabágicos, constatou-se que a maioria declarou nunca ter fumado (89,36%).

Tabela 7 - Hábitos Tabágicos da amostra.

<b>Hábitos tabágicos</b>	<b>Número de doentes</b>	<b>Percentagem (%)</b>
Fumador Ativo	2	4,26
Ex-fumador	3	6,38
Não fumador	42	89,36
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100,00</b>

### 3.3 Referenciação (de especialidade) e motivos de referenciação para Reumatologia

A análise da referenciação dos pacientes revelou que a maioria foi encaminhada pela especialidade de Medicina Geral e Familiar (MGF), (44,68%, n=21). As demais especialidades responsáveis foram Reumatologia (Exterior), (31,91%, n=15), Medicina Interna (12,77%, n=6), Nefrologia (6,38%, n=3), Cirurgia Geral (2,13%, n=1) e Ortopedia (2,13%, n=1).

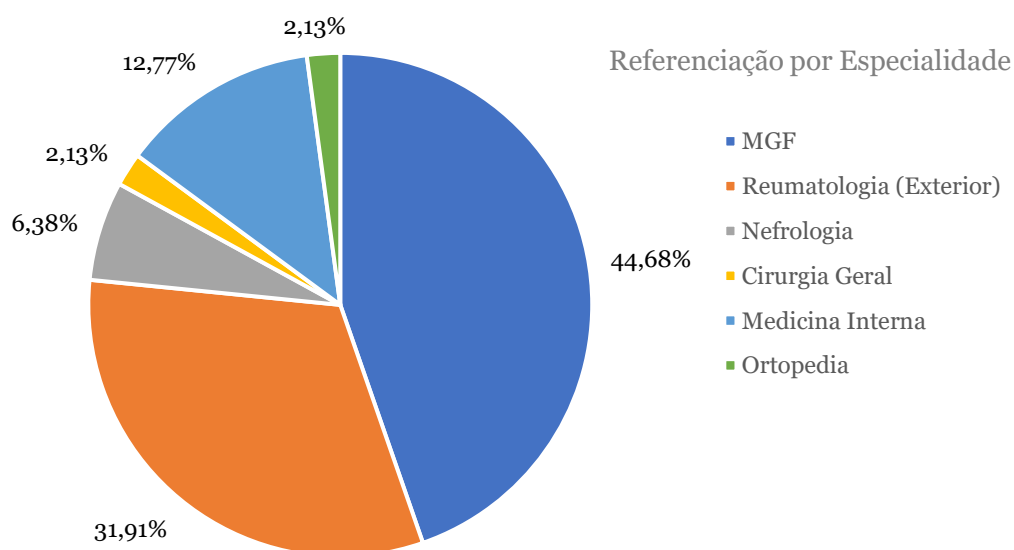


Figura 1 - Distribuição da referenciação dos pacientes por especialidade

Quanto aos motivos de referenciação, destacou-se a SS, responsável por 36,17% dos casos (n=17), seguido por conectivite inespecífica (31,91%, n=15) e artrite reumatoide (AR), (19,15%, n=9). Outros diagnósticos incluíram LES (4,26%, n=2), vasculite (2,13%, n=1), doença inflamatória autoimune (2,13%, n=1), dor articular (2,13%, n=1) e alopecia fibrosante (2,13%, n=1).

Esta distribuição reflete a diversidade de patologias reumatológicas e autoimunes presumíveis, no grupo de estudo (à data de referenciação), com particular destaque para doenças do espectro autoimune sistémico.

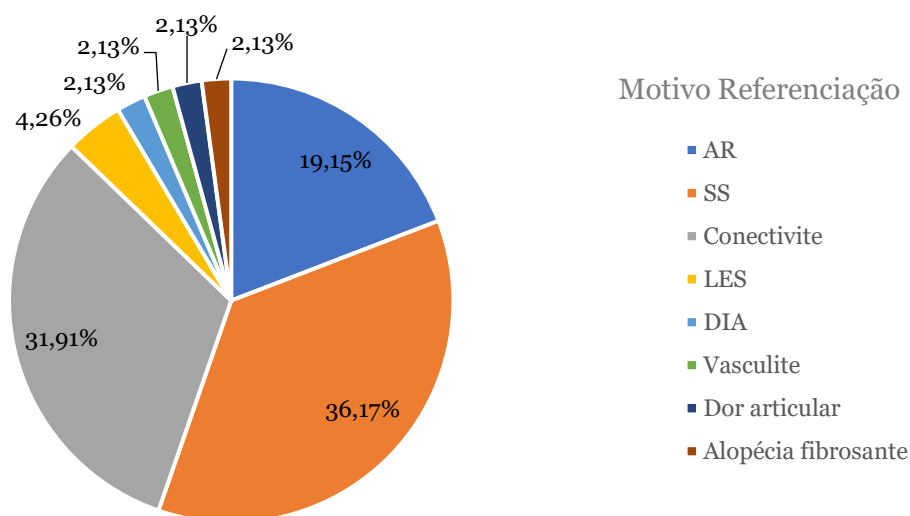


Figura 2 - Distribuição do motivo da referência dos pacientes

### 3.4 Manifestações Clínicas e Glandulares

Relativamente às manifestações clínicas, destacaram-se as queixas articulares, sendo a mais frequente a presença de artralguas isoladas, relatadas por 44,68% dos pacientes (n=21). Artralguas associadas a sinovite de pequenas articulações das mãos foram observadas em 6,38% dos casos (n=3), enquanto o fenómeno de *Raynaud* foi identificado em 2,13% dos participantes (n=1). É de salientar que 46,81% dos indivíduos (n=22) não relataram qualquer queixa articular. Também é de referir que 6,38% dos doentes apresentaram púrpura (n=3).

Tabela 8 - Manifestações clínicas da amostra em estudo.

Manifestações Clínicas	Número de doentes	Percentagem (%)
Artralguas	21	44,68
Artralguas associada a sinovite nas mãos	3	6,38
Fenómeno de <i>Raynaud</i>	1	2,13
Sem queixa articular	22	46,81
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100,00</b>

Em relação às manifestações glandulares, verificou-se que a xerostomia foi a mais prevalente, afetando 70,21% dos pacientes (n=33). A xeroftalmia foi reportada por 63,83%

dos participantes (n=30). A tumefação parotídea esteve presente em 4,26% dos casos (n=2), e a tiroidite autoimune foi diagnosticada em 21,28% dos indivíduos (n=10).

Tabela 9 - Manifestações glandulares da amostra em estudo.

Manifestações Glandulares	Número de doentes	Percentagem (%)
Xerostomia	33	70,21
Xeroftalmia	30	63,83
Tumefação parotídea	2	4,26
Tiroidite autoimune	10	21,28

### 3.5 Testes diagnósticos e Perfil imunológico

Quanto aos testes diagnósticos, 34 dos 47 pacientes realizaram o teste de *Schirmer*. Os resultados mostraram que 17 pacientes (50%) apresentaram resultados normais.

No presente estudo, 44 dos 47 pacientes foram submetidos à biópsia das glândulas salivares. Destes, apenas um paciente realizou a biópsia noutra Centro Hospitalar (cujo resultado confirmou, também, SS primária). Três pacientes não foram submetidos a esse exame. Entre os 44 pacientes que fizeram a biópsia, três apresentaram resultados negativos.

Tabela 10 - Testes diagnósticos da amostra em estudo.

Testes Diagnósticos	Resultados	Número de Doentes	Percentagem (%)
Teste de <i>Schirmer</i>	Positivo	17	50,00
	Normais	17	50,00
<b>Total</b>		<b>34</b>	<b>100,00</b>
Biópsia das Glândulas Salivares	Positivo	41	93,18
	Negativo	3	6,82
<b>Total</b>		<b>44</b>	<b>100,00</b>

Foram também analisados os parâmetros relativos ao perfil imunológico: dos 47 pacientes avaliados, 42 (89,36%) apresentaram anticorpos antinucleares (ANAs) positivos com título superior a 1/160. Em relação aos anticorpos específicos, 35 (74,47%) tiveram resultado positivo para anticorpos SS-A, sendo 34 (72,34%) positivos para Ro60 e 5 (10,64%) positivos para Ro52. Anticorpos SS-B foram detetados em 21 (44,68%) dos pacientes. Quanto ao complemento sérico, os níveis de C3 foram baixos em 6 (12,77%), normais em 32 (68,09%), enquanto 9 (19,15%) não realizaram o exame. Para o C4, 3 (6,38%) apresentam valores baixos, 35 (74,47%) apresentaram níveis normais, e 9 (19,15%) não realizaram a avaliação. Relativamente ao FR, 21 (44,68%) apresentaram resultado positivo, dos quais 2 (4,26%) também apresentaram positividade para anticorpos anti-peptídeos cíclicos citrulinados (anti-CCP). 7 pacientes (14,89%) não realizaram este último exame.

Tabela 11 - Anticorpos da amostra em estudo.

Anticorpos	Número de doentes	Percentagem (%)
ANA	42	89,36
Ro/SS-A	35	74,47
Ro60	34	72,34
Ro52	5	10,64
La/SS-B	21	44,68
FR	21	44,68
CCP	2	4,27

### 3.6 Tratamento farmacológico

Foi registada e analisada a terapêutica habitual dos doentes incluídos no estudo. Verificou-se que 44,68% da amostra faz uso de hidroxicloroquina (HCQ). Os corticosteroides, representados pela prednisona (PDN), foram a classe farmacológica mais frequentemente utilizada, com uma frequência de 61,70%. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) foram utilizados por 42,55% dos participantes. Na categoria

classificada como medicações complementares, destacam-se os seguintes medicamentos: anetoltritiona (Sulfarlem®) em 4,26% (duas pessoas), Metotrexato (MTX) em 6,38%, Micofenolato de Mofetilo (MMF) em 2,13% (uma pessoa), pilocarpina em 2,13% (uma pessoa), e um caso com sulfassalazina (2,13%). Por fim, a maioria da amostra (59,57%) faz suplementação com cálcio e/ou vitamina D; 17,02% dos indivíduos fazem suplementação com cálcio e vitamina D; 38,30% apenas realizam suplementação com vitamina D; e 4,26% apenas com cálcio.

Tabela 12 - Terapêutica habitual da amostra em estudo.

Terapêutica Habitual	Número de doentes	Percentagem (%)
HCQ	21	44,68
PDN	29	61,70
AINEs	20	42,55
Anetoltritiona	2	4,26
MTX	3	6,38
MMF	1	2,13
Pilocarpina	1	2,13
Sulfassalazina	1	2,13
Suplementação com cálcio e vitamina D	8	17,02
Suplementação com vitamina D	18	38,30
Suplementação com cálcio	2	4,26

### 3.7 Prevalência de Comorbilidades

Relativamente ao índice de massa corporal (IMC) dos 47 pacientes avaliados, verificou-se que 18 indivíduos (38,30%) apresentavam obesidade, enquanto 11 (23,40%) tinham excesso de peso. Os restantes 18 pacientes (38,30%) mantinham um IMC dentro dos parâmetros normais.

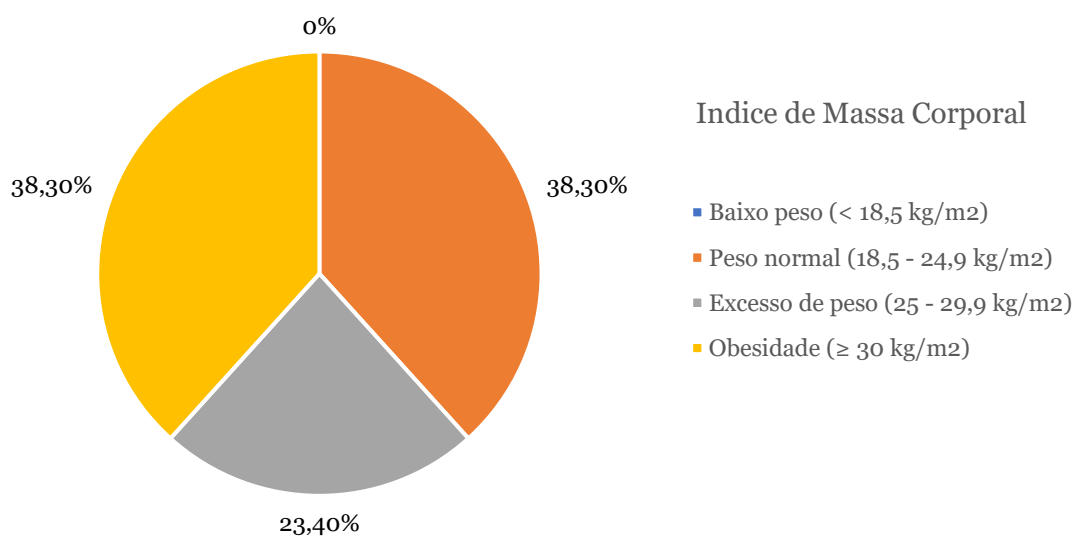


Figura 3 - IMC dos pacientes

No que diz respeito à avaliação da densidade mineral óssea (DMO), constatou-se que 8 indivíduos (17,02%) apresentavam OP, enquanto 12 (25,53%) tinham osteopenia, e apenas 1 paciente (2,13%) manteve resultados dentro da normalidade. Destaca-se que 26 participantes (55,32%) não realizaram a avaliação.

Tabela 13 - DMO da amostra em estudo.

DMO	Número de doentes	Porcentagem (%)
Normal	1	2,13
Osteopenia	12	25,53
Osteoporose	8	17,02

A Hipertensão Arterial (HTA) e a dislipidemia são igualmente prevalentes na amostra, observando-se em 46,81% e 48,94% dos doentes, respectivamente, evidenciando-se como duas das condições mais comuns. Uma minoria dos doentes, 4,26%, tem diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Nas complicações cardiovasculares incluíram-se ainda os diagnósticos de insuficiência cardíaca (IC) e fibrilhação auricular (FA).

Entre as comorbilidades identificadas nos 47 pacientes do estudo, destacam-se condições relevantes.

Do ponto de vista imunológico, verificou-se a presença LES em cinco pacientes (com síndrome de sobreposição), incluindo um caso associado a nefrite lúpica. Adicionalmente, foi registado um caso de AR (também com síndrome de sobreposição). As doenças tiroideas merecem destaque, com a identificação de casos de nódulos tiroideus e bócio multinodular com hipotireoidismo. E, por último, a presença de três casos de tiroidite autoimune.

Condições hematológicas e imunológicas complexas foram também observadas, como trombocitopenia, linfoma não *Hodgkin* (LNH), leucopenia associada a linfopenia, e ainda mieloma múltiplo (MM). Casos de colite ulcerosa, amiloidose hereditária com insuficiência renal crónica (IRC) e espondilite anquilosante também foram registados.

A prevalência de distúrbios do foro reumatológico não inflamatório e psiquiátrico é notável. A fibromialgia (FM)/ síndrome doloroso somatoforme foi identificada em 11 pacientes (23,40%). A depressão, presente em 13 pacientes (27,66%), destacou-se uma comorbilidade prevalente, acompanhada ainda por sintomas de ansiedade. Entre outros problemas musculoesqueléticos, registaram-se síndrome do túnel cárpico (STC) e fraturas, incluindo fraturas de Colles (2 casos) e do úmero (1 caso). Foram ainda observadas condições degenerativas da coluna, como hérnia discal lombar (3 casos).

Tabela 14 – Comorbilidades da amostra em estudo.

Comorbilidades	Número de doentes	Percentagem (%)
HTA	22	46,81
Dislipidemia	23	48,94
DM2	2	4,26
LES	5	10,64
FM	11	23,40
Depressão	13	27,66

### **3.8 Índice de Atividade da Doença (ESSDAI)**

A avaliação da atividade clínica da doença com base no ESSDAI (*EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*) revelou que a maioria dos pacientes apresentava ausência de atividade clínica significativa, com 42 indivíduos (89,36%) a registar uma pontuação de 0. Entre os restantes, 2 pacientes (4,26%) apresentaram uma pontuação de 2, um paciente (2,13%) obteve pontuações de 3 e 6, respetivamente, enquanto um paciente (2,13%) apresentou uma pontuação mais elevada, de 15, indicando um estado de atividade da doença mais significativo.

### **3.9 Resultados do NSST**

A aplicação da Ferramenta de NSST foi realizada com o objetivo de categorizar os pacientes em diferentes subgrupos com base no seu perfil clínico. Embora a ausência de scores quantitativos obtidos por escalas validadas, como EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) e Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), tenha limitado a aplicação rigorosa do modelo estatístico de regressão logística multinomial, a estratificação foi realizada com base nos dados clínicos disponíveis. Assim, os resultados do NSST fornecem um contributo relevante para a caracterização dos doentes com Síndrome de Sjögren na presente amostra, de forma a reforçar a heterogeneidade clínica da doença.





## 4. Discussão

Os resultados deste estudo oferecem uma visão abrangente sobre as comorbilidades e manifestações clínicas associadas à SS, de forma a evidenciar a complexidade da gestão desta doença autoimune crônica. A amostra de 47 pacientes acompanhados em consulta da Unidade de Reumatologia permitiu analisar padrões relevantes que corroboram com a literatura atual e fornecem novas perspectivas sobre as necessidades clínicas desta população. Os dados demonstram não apenas a diversidade de comorbilidades associadas, mas também a necessidade de um seguimento clínico rigoroso e uma abordagem multidisciplinar.

Este estudo apresenta uma amostra predominantemente constituída por pacientes do sexo feminino, com um rácio entre mulheres e homens de 0,09, um valor compatível com os descritos em outros estudos, refletindo a elevada predisposição do sexo feminino para o desenvolvimento da SS (1,5).

A idade média atual dos participantes foi de 65,3 anos, valor ligeiramente superior aos valores relatados em estudos prévios reportados em investigações anteriores - 58,6 (10), 57,2 anos (11).

Relativamente à idade do paciente quando se fez o diagnóstico, a média registada foi de 56,87 anos, próxima dos valores documentados por Castro et al. (12), que apontaram uma média de 50 anos. A faixa etária predominante situou-se entre os 65 e 84 anos (55,32%), evidenciando uma tendência para diagnósticos em idades mais avançadas. Em contraste, Brito-Zerón et al. (2021) (13) relataram que esta doença é comumente diagnosticada em mulheres de meia-idade, com aproximadamente dois terços dos pacientes a serem diagnosticados entre os 30 e os 60 anos, e somente pouco mais de 20% dos casos o diagnóstico é realizado após os 65 anos. Estes dados sustentam o perfil epidemiológico clássico da SS, marcado por uma prevalência elevada em mulheres e um diagnóstico frequentemente tardio. No entanto, de acordo com os resultados apresentados por Argyropoulou et al. (2021) (14), o início precoce da SS primária, aos 35 anos, está associado a uma maior prevalência de determinadas características clínicas e sorológicas, quando comparado a pacientes cujo diagnóstico ocorre na meia-idade. Além disso, os pacientes mais jovens apresentam um risco elevado de complicações, incluindo o desenvolvimento de linfoma.

Os hábitos tabágicos revelaram-se pouco frequentes nesta investigação, em consonância com o descrito em investigações anteriores (15).

Os dados do presente estudo indicam que a MGF é a especialidade que mais referencia pacientes com SS para a Reumatologia, representando 44,68% dos casos. Essa predominância reforça o papel essencial dos médicos de cuidados primários na identificação precoce da doença, especialmente devido à apresentação clínica inespecífica que frequentemente leva os pacientes a procurarem atendimento inicial nesta especialidade. Essa observação está alinhada com as recomendações da *EULAR SS Task Force* que inclui clínicos gerais entre os especialistas responsáveis pelo controle da SS, de forma a destacar a sua importância na triagem e encaminhamento adequado dos pacientes para uma abordagem multidisciplinar (16). Além disso, a SS é frequentemente subdiagnosticada, apesar de se tratar de uma das doenças inflamatórias reumáticas crônicas mais prevalentes. Por exemplo, estima-se que aproximadamente 400 mil brasileiros, segundo Leal et al. (2020) (17), sejam portadores desta condição, sendo que uma parcela significativa permanece sem diagnóstico adequado. Dessa forma, os resultados deste estudo reforçam a relevância da MGF na identificação precoce e encaminhamento de pacientes com suspeita de SS para a Reumatologia, visando um diagnóstico e tratamento adequados.

A presença de xerostomia e xeroftalmia destacam-se como as manifestações glandulares mais frequentes nos pacientes com SS, apresentando uma prevalência superior a 60%. Estes achados estão alinhados com o descrito por Kuryata et al (2019) (18), que também observaram uma elevada frequência dessas manifestações glandulares, de forma a reforçar o seu papel característico na apresentação clínica da doença. Estas manifestações refletem a disfunção exócrina característica da doença e são frequentemente acompanhadas por queixas articulares, sendo as artralguas uma das manifestações sistêmicas mais prevalentes. No presente estudo, a prevalência de artralguas foi de 44,68%, o que indica a presença de desconforto articular numa parte considerável da amostra. Já o estudo de Garcia-Carrasco et al. (2002) (19) revela que 37% dos pacientes apresentaram envolvimento articular, um termo mais amplo que inclui tanto a dor quanto a inflamação das articulações, o que pode sugerir um subgrupo específico dentro dos pacientes que experimentam artralgia.

Em relação ao fenômeno de *Raynaud*, o estudo de Garcia-Carrasco et al. (2002) (19) relata uma prevalência de 16%, significativamente maior que a prevalência de 2,13% identificada no presente estudo.

Observou-se a presença de tiroidite autoimune em 21,28% dos casos. Este achado está alinhado com as observações de outros estudos prévios que identificaram uma associação entre a SS e a presença de doenças autoimunes, como a tiroidite autoimune. O estudo de

Celia et al. (2020) (20) relata uma prevalência muito semelhante, de 22,3%, de tiroidite autoimune entre pacientes com SS.

O diagnóstico frequentemente envolve a realização do teste de *Schirmer* para avaliar a produção lacrimal e a biópsia das glândulas salivares menores para examinar a infiltração linfocítica (21,22).

Neste estudo, 34 dos 47 pacientes (72,34%) realizaram o teste de Schirmer, em que 50,00% apresentaram resultado positivo e 50% resultados normais. Comparativamente, no estudo de Fidelix et al. (23), o teste de Schirmer foi realizado em 177 olhos, sendo positivo em 57,6% dos casos. Portanto, ambos os estudos evidenciam uma elevada prevalência de disfunção lacrimal nos pacientes com SS.

O exame diagnóstico mais específico consiste na biópsia das glândulas salivares *minor* (lábio), a qual permite a identificação de focos linfocíticos em amostras consideradas positivas (4). Assim sendo, no que concerne à biópsia das glândulas salivares, neste estudo, 44 dos 47 pacientes foram submetidos ao exame, sendo que 41 apresentaram resultados positivos (93,62%). De acordo com o estudo de Wicheta et al. (2017) (24), os resultados revelaram que 80,00% apresentaram biópsias positivas, sendo o principal critério que estabeleceu o diagnóstico. Comparativamente, o presente estudo demonstra uma taxa ligeiramente mais elevada de biópsias positivas (93,18% vs. 80,00%). A elevada frequência de realização do exame na presente investigação reflete uma abordagem diagnóstica abrangente, alinhada às recomendações internacionais para a confirmação diagnóstica da SS.

Do ponto de vista serológico, verificou-se que a maioria dos pacientes com SS apresenta positividade para anticorpos específicos, com dados amplamente consistentes com os descritos na literatura. Neste estudo, 89,36% dos doentes apresentaram positividade para ANA, resultado que se aproxima dos dados reportados por Routsias et al. (2007) (25), que indicam uma taxa de positividade de 90% em pacientes com SS. Esta semelhança reforça a relevância dos ANA como marcador serológico amplamente prevalente nesta condição autoimune.

Relativamente aos anticorpos anti-Ro/SS-A, a positividade foi observada em 74,47% dos pacientes, um resultado inferior ao descrito por Castro et al. (12) (94%). Especificamente, os anticorpos Ro60 foram positivos em 72,34% dos casos, enquanto os Ro52 apresentaram uma taxa de 10,64%. Quanto aos anticorpos La/SS-B, a positividade foi de 44,68%, um valor ligeiramente inferior aos 67% descrito também por Castro et al. (12). Portanto, os resultados deste estudo demonstram uma maior frequência de positividade para os anticorpos SS-A (74,47%) em comparação com os SS-B (44,68%), um achado que

está alinhado com o reportado por Baer et al. (26), que reforça a maior especificidade dos anticorpos SS-A para a SS e a sua associação mais significativa com as manifestações clínicas da doença. A presença isolada de anticorpos anti-SSB não tem uma associação significativa com características fenotípicas relevantes da SS. Conforme mencionado no estudo, a positividade isolada para anti-SSB não oferece mais suporte do que uma sorologia negativa para o diagnóstico da doença e deve ser interpretada com cautela (26). Estes achados reforçam a necessidade de se considerar cuidadosamente o perfil sorológico no diagnóstico da SS, de forma a evitar interpretações precipitadas em casos de positividade isolada para anti-SSB. No entanto, a presença isolada de SS-A não é suficiente para estabelecer o diagnóstico, uma vez que pode ser detetado noutros distúrbios autoimunes e pode estar ausente em até um terço dos casos de SS (4).

No presente estudo, o FR foi positivo em 44,68% dos casos, valor ligeiramente inferior ao reportado por Kuryata et al (2019) (18), onde 54,2% dos indivíduos diagnosticados com SS apresentaram FR positivo. Por outro lado, os anticorpos anti-CCP registaram uma baixa frequência de 4,27%, destacando-se pela menor expressão no contexto desta população, e que sugere uma menor relevância deste marcador específico na SS.

Também se observou níveis reduzidos de C3 e C4, condição frequentemente associada à hipocomplementemia, uma característica comum em casos de SS, conforme descrito por Moussa et al. (7).

No que respeita à terapêutica habitual, os corticosteroides - prednisona (61,70%) - destacam-se como a classe farmacológica mais frequentemente utilizada pelos participantes. Esta prevalência pode ser atribuída ao seu papel fundamental como tratamento de primeira linha no tratamento das manifestações sistêmicas da SS (4). Em contraste, no estudo de Fauchais et al. (2010) (27), a prescrição de corticosteroides foi inferior, atingindo 39,85%, o que pode refletir diferenças nos critérios de tratamento, na gravidade das manifestações clínicas ou nas diretrizes terapêuticas adotadas no período do estudo.

Relativamente à utilização de HCQ, observou-se uma prevalência de 44,68% no presente estudo, o que é consideravelmente inferior ao valor reportado por Fauchais et al. (2010) (27), que descreveu uma frequência de 83,46%. A HCQ, como terapêutica de fundo da doença, é o medicamento de escolha mais frequentemente utilizado no tratamento da SS primária, sendo, em geral, indicada para pacientes que apresentam sintomas como fadiga, artralgia e mialgia (28).

No presente estudo, observou-se que 42,55% dos pacientes com SS fazem uso de AINEs. Estes são frequentemente utilizados no tratamento sintomático desta patologia,

especialmente para o alívio de artralgias e mialgias. Contudo, o uso prolongado destes fármacos deve ser cauteloso, devido ao potencial risco de efeitos adversos gastrointestinais, renais e cardiovasculares. É imperativo que a administração de AINEs seja individualizada, considerando as características clínicas de cada paciente e monitorizando eventuais reações adversas (16).

Relativamente a outras terapêuticas complementares, o MTX foi utilizado por 6,38% dos pacientes no presente estudo. Este valor é consistente com os resultados obtidos por Fauchais et al. (2010) (27), onde também foi observada uma utilização reduzida de MTX por 9,02% dos pacientes.

A suplementação com cálcio e/ou vitamina D foi observada em 59,57% da amostra do presente estudo, sendo que 17,02% dos indivíduos realizam a suplementação com ambos os nutrientes, 38,30% apenas com vitamina D e 4,26% exclusivamente com cálcio. No entanto, o estudo de Radić et al. (2023) (29), revela que níveis mais baixos de vitamina D são frequentemente observados em pacientes com SS em comparação com indivíduos saudáveis. Esse achado fortalece a relevância da monitorização e suplementação de vitamina D na gestão clínica da SS, especialmente considerando os efeitos adversos dessa deficiência em pacientes com condições autoimunes.

A SS é uma doença autoimune sistêmica que afeta múltiplos órgãos e está frequentemente associada a diversas comorbilidades, tanto autoimunes quanto metabólicas, hematológicas e psiquiátricas (6). Este quadro clínico tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, afetando negativamente as atividades diárias devido à alta prevalência de fadiga, depressão, ansiedade e diminuição do desempenho físico (30). Assim, o principal objetivo deste estudo retrospectivo consistiu na avaliação das comorbilidades associadas à SS e na análise do impacto dessas condições na qualidade de vida dos pacientes.

A SS frequentemente coexiste com outras doenças autoimunes sistêmicas (6). O termo SS secundário é amplamente utilizado para referir-se à SS em associação com doenças autoimunes como, por exemplo, AR e LES. A SS secundária pode ser identificada em até 20% dos pacientes com LES ou SS, reforçando a importância do rastreio clínico cuidadoso nesses grupos para diagnóstico e tratamento adequados (2). No presente estudo, a AR foi identificada em 2,13% dos pacientes SS. Em contraste, o estudo de Koo et al. (2023) (31), encontrou um risco significativamente maior de desenvolver AR entre pacientes com SS primário, quando comparados aos controlos. O estudo, concluiu que homens e mulheres com SS primário, independentemente da idade, apresentaram um risco substancialmente elevado de desenvolver AR e LES. Já o LES esteve presente em 10,64% dos doentes da

amostra, enquanto que, no estudo de Lee et al. (2023) (32), identificaram que apenas 4,5% dos pacientes com SS desenvolveram LES. Os autores destacaram que fatores como menor duração da doença e maior atividade da doença foram identificados como riscos para o desenvolvimento futuro de LES.

No que diz respeito às doenças tiroideas, identificaram-se casos de nódulos tiroideus e bócio multinodular com hipotiroidismo, condições que requerem monitorização endocrinológica cuidadosa. No trabalho libanês de Moussa et al. (2023) (7) verificou-se a existência de hipotiroidismo em 18,03% dos pacientes e ainda uma relação com significância entre hipocomplementemia e ocorrência de hipotiroidismo ( $p=0,024$ ). Outra comorbilidade autoimune frequentemente associada à SS é a tiroidite autoimune, cuja presença foi registada em 21,28% dos pacientes. Este valor é semelhante ao descrito no estudo de Celia et al. (2020) (20), que encontrou uma prevalência de 22,3%.

As doenças hematológicas representam uma preocupação significativa na SS, sobretudo devido ao risco aumentado de LNH, que é uma das complicações mais graves da doença (33). No presente estudo, foram identificados casos de LNH. Os pacientes com SS têm um risco significativamente aumentado (10 a 44 vezes) de linfoma (2). De acordo com o estudo de Goules et al. (2013), pacientes com SS primária de início precoce e tardio representam uma proporção significativa da população afetada, apresentando fenótipos clínicos distintos. Além disso, esses grupos apresentam uma maior prevalência de linfoma, com diferentes fatores predisponentes e padrões de distribuição ao longo do tempo, ressaltando a importância de um acompanhamento diferenciado e direcionado a cada perfil clínico (34). Evidências científicas apontam que fatores de risco, como hipocomplementemia aumentam significativamente a probabilidade de desenvolvimento de linfoma em pacientes com SS, o que reforça a necessidade de monitorização rigorosa desses biomarcadores (16).

Além do LNH, foram identificados casos de trombocitopenia, leucopenia associada a linfopenia na nossa amostra, condições frequentemente associadas à hiperativação imune na SS. De acordo com o estudo de Wang et al. (2018) (35), a citopenia estava presente em 55,6% dos pacientes com SS no momento do diagnóstico, sendo a leucopenia o distúrbio hematológico mais frequente.

Apesar da dor generalizada ser uma das manifestações mais comuns na SS primária, a informação sobre a mesma é escassa. No estudo de Choi et al. (36) descreveram uma prevalência de FM de 31%. No presente trabalho, a FM foi diagnosticada em 23,40% dos pacientes do presente estudo, um valor ligeiramente inferior.

De acordo com Priori et al. (37), a principal conclusão deste estudo é que a fadiga é um sintoma altamente prevalente na SS Primária, sendo relatada por 85,7% dos pacientes. Embora a FM sobreposta tenha sido identificada em 20% da coorte e em 23% dos pacientes com fadiga, ela não é a única responsável por esse sintoma. A fadiga mostrou correlação com dor, incapacidade funcional e transtornos de humor (ansiedade e depressão), mas não com a atividade ou gravidade da doença (SSDAI- Sjogren's Syndrome Disease Activity Index e SSDDI - Sjogren's Syndrome Disease Damage Index), nem com biomarcadores inflamatórios. Isso sugere que a fadiga na SS pode ter um componente multifatorial, indo além da inflamação e da presença de FM, possivelmente envolvendo fatores neuropsicológicos e musculoesqueléticos (37).

Após o linfoma, as manifestações neuropsiquiátricas são as manifestações sistêmicas graves mais comuns da SS (2). Estudos demonstraram, que na última década, tem-se observado uma relação crescente entre a depressão e as doenças autoimunes, sendo a sua elevada prevalência em pacientes com SS primária amplamente documentada (38). A presença de depressão nesses pacientes está associada a uma pior qualidade de vida, intensificando sintomas como fadiga e dor crônica, e impactando diretamente o bem-estar dos indivíduos afetados (39).

A depressão, acompanhada por sintomas de ansiedade, foi identificada em 27,66% dos pacientes da nossa amostra. Destacou-se como uma das comorbilidades mais prevalente, refletindo a elevada carga psicossocial associada à SS primária. Estes valores são ligeiramente inferiores aos reportados por Cui et al. (2018) (40), que observaram uma prevalência de 36,9% de depressão em pacientes com SS primária, bem como uma taxa de ansiedade de 33,8%.

Neste contexto, compreender a relação entre a SS primária e a depressão é essencial para aprimorar a abordagem clínica, possibilitando intervenções mais eficazes no tratamento dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes (34). A detecção precoce e o tratamento adequado da depressão em indivíduos com SS primária podem reduzir significativamente o impacto da fadiga e da dor, otimizando a resposta terapêutica e o prognóstico geral da doença. Assim, a integração de estratégias que abordem tanto os aspectos físicos quanto os psicossociais torna-se indispensável na gestão dessa condição complexa (41).

Também é importante referir que, o estudo conduzido por Choi et al. (36) demonstrou uma elevada prevalência de FM em pacientes com SS primária. Além disso, a presença de FM foi associada a scores mais elevados no ESSPRI e a quadros mais graves de depressão,

evidenciando o impacto significativo dessa condição na qualidade de vida desses pacientes.

A avaliação da DMO revelou que 25,53% dos pacientes apresentavam osteopenia e 17,02% tinham diagnóstico de OP, o que destaca o impacto significativo da SS na saúde óssea dos indivíduos afetados. Embora a prevalência de OP na presente amostra seja ligeiramente inferior à observada no estudo de Salman-Monte et al. (2020) (10), que relatou uma prevalência de 18,5% de OP, o presente estudo reforça a associação entre a SS e o comprometimento ósseo. A elevada proporção de pacientes sem avaliação enfatiza a importância da inclusão sistemática da DMO no seguimento, a fim de identificar precocemente complicações, como a OP, e possibilitar a implementação de medidas preventivas eficazes.

Entre os problemas musculoesqueléticos, registaram-se síndrome do túnel cárpico (STC) e fraturas, incluindo fraturas de Colles (2 casos) e de úmero (1 caso). Problemas degenerativos da coluna também foram observados, como patologia herniária discal (3 casos). Estes achados reforçam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar que inclua o seguimento reumatológico e ortopédico. Salman Monte et al. (2018) (42) relataram que pacientes com SS primária apresentam uma prevalência considerável de OP e fraturas osteoporóticas, com 8,5% dos indivíduos no estudo apresentando fraturas decorrentes dessa condição.

Os resultados do presente estudo mostraram que a HTA e a dislipidemia foram as comorbilidades mais prevalentes na amostra, afetando 46,81% e 48,94% dos pacientes, respectivamente. Esses valores são mais elevados do que os encontrados no estudo Moussa et al. (2023) (7), que indicou uma prevalência de 32,79% para a HTA e 34,43% para a dislipidemia. Esses dados reforçam o risco cardiovascular aumentado em pacientes com SS primária, um fenômeno também documentado no estudo de Łuczak et al. (2023) (43). Este estudo conclui que pacientes com SS primária apresentam um risco cardiovascular significativamente elevado. Esse aumento do risco está principalmente relacionado à disfunção endotelial e à inflamação crônica características da doença. A análise sugere que os pacientes estão mais propensos a desenvolver complicações vasculares, enfatizando a importância da monitorização cardiovascular precoce e da intervenção terapêutica adequada para minimizar esses riscos.

A prevalência de DM2 foi identificada em 4,26% dos pacientes, um valor relativamente baixo quando comparado com a população geral, mas que ainda assim requer monitorização, particularmente em pacientes submetidos a corticoterapia prolongada. No

trabalho libanês de Moussa et al. (2023) (7) verificou-se a existência de relação de hipocomplementemia e diabetes.

Em relação à obesidade, este estudo indica que 38,30% dos pacientes é obeso, e 23,40% apresentavam excesso de peso. Estes resultados são consistentes com estudos prévios, que alertam para a importância do controle do IMC nesta população, uma vez que a obesidade é um fator de risco bem estabelecido para doenças cardiovasculares. No estudo de Moussa et al. (2023) (7), a prevalência de obesidade foi de 26,23%, o que está dentro de uma faixa semelhante à observada na amostra.

Assim, a necessidade de uma abordagem terapêutica personalizada emerge como um ponto central, considerando a ampla variedade de manifestações e a complexidade das comorbilidades observadas. O seguimento multidisciplinar que envolva reumatologistas, endocrinologistas, psicólogos e outros especialistas é fundamental para otimizar a qualidade de vida dos pacientes (16).

A avaliação da atividade clínica da doença, com base no ESSDAI, revelou que, apesar da maioria dos pacientes (89,36%) apresentar uma condição estável, houve casos graves. Um paciente (2,13%) obteve uma pontuação de 15, indicando uma atividade significativa da doença, enquanto outros dois pacientes (4,26%) apresentaram pontuações mais baixas, de 2 e 3, sugerindo uma atividade moderada. Estes dados demonstram que, embora a maioria dos pacientes apresente uma forma estável da doença, existem casos que exigem uma abordagem clínica mais intensiva. O ESSDAI, utilizado para avaliar a atividade da SS, inclui doze áreas que abrangem sintomas sistêmicos e laboratoriais, permitindo a quantificação da atividade clínica. Essas áreas incluem, entre outras, saúde geral (febre, suores noturnos, perda de peso), linfonodos, glândulas salivares ou lacrimais, articulações, pulmões, rins e nervos, além de alterações hematológicas e laboratoriais, com cada área sendo pontuada de 0 a 4. Assim, a pontuação total reflete a gravidade da atividade da doença. Desta forma, a utilização deste índice permite uma abordagem mais precisa e personalizada no tratamento da SS, ajustando o tratamento de acordo com a gravidade da doença em cada paciente (2, 16,44).

O NSST é um modelo desenvolvido para identificar diferentes padrões de carga sintomática, permitindo a estratificação dos doentes em quatro subgrupos:

1. Baixa Carga de Sintomas (LSB);
2. Alta Carga de Sintomas (HSB);
3. Predomínio de Secura com Fadiga (DDF);
4. Predomínio de Dor com Fadiga (PDF).

Esta classificação baseia-se em scores obtidos pelo ESSPRI (para dor, fadiga e secura) e pelo HADS (para ansiedade e depressão), sendo aplicada uma regressão logística multinomial para determinar a probabilidade de cada doente pertencer a um dos grupos (45).

A análise das manifestações clínicas permitiu identificar perfis distintos de carga sintomática. A elevada prevalência de xerostomia (70,21%) e xerofthalmia (63,83%) sugere que um número significativo de pacientes apresentava sintomatologia marcada pela secura, um critério essencial para a definição do subgrupo Predomínio de Secura com Fadiga (DDF). Adicionalmente, a presença de artralguas (44,68%), fibromialgia (23,40%) e artralguas com sinovite (6,38%) reflete a relevância da dor e fadiga na amostra, características associadas aos subgrupos Predomínio de Dor com Fadiga (PDF) e Alta Carga de Sintomas (HSB). A análise das comorbilidades evidenciou ainda uma proporção considerável de doentes com depressão (27,66%), o que sugere a coexistência de sofrimento emocional significativo, potencialmente relacionado com uma maior carga sintomática global. Assim, na presente amostra, a análise das manifestações clínicas demonstrou que uma proporção considerável de doentes apresentava sintomas compatíveis com os diferentes subgrupos do NSST. A elevada frequência de xerostomia e xerofthalmia sugere que um número significativo de pacientes poderia ser classificado no subgrupo DDF, caracterizado por uma predominância da secura associada à fadiga. Por outro lado, a presença de fibromialgia, artralguas e artralguas com sinovite indica que um subconjunto de doentes experienciava uma carga sintomática mais pronunciada no domínio da dor, compatível com os subgrupos PDF e HSB. A elevada prevalência de depressão reforça a hipótese de que alguns doentes pertenciam ao grupo HSB, caracterizado por uma carga sintomática significativa nos diferentes domínios.

Deste modo, a presente análise reforça a heterogeneidade da SS e a importância de ferramentas de estratificação clínica que permitam uma abordagem mais individualizada dos doentes.

Os resultados do presente estudo destacam a elevada carga de comorbilidades associadas à SS, evidenciando a importância da triagem e do acompanhamento multidisciplinar desses pacientes. A comparação com a literatura revelou que, de forma geral, os resultados estão alinhados com estudos prévios, embora algumas variações possam refletir diferenças metodológicas, genéticas ou ambientais entre as populações analisadas. O reconhecimento precoce dessas comorbilidades é essencial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com SS, justificando a necessidade de um acompanhamento clínico rigoroso e de estratégias terapêuticas personalizadas.

## **4.1 Limitações do Estudo**

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo, baseado na análise de registos clínicos, o que pode limitar a precisão dos dados recolhidos, especialmente no que se refere a algumas comorbilidades não sistematicamente avaliadas. A amostra relativamente reduzida (47 pacientes) pode não ser completamente representativa da população geral com SS Primária, limitando a generalização dos achados. Outra limitação relevante diz respeito à dependência de registos médicos para a recolha de dados, o que pode introduzir viés de informação e resultar em dados incompletos ou inconsistentes. Ademais, o estudo foi realizado numa única instituição, o que pode limitar a diversidade da amostra e influenciar os resultados obtidos.

Variáveis como atividade física, alcoolismo, hábitos alimentares e história familiar podem atuar como fatores de confusão no desenvolvimento de determinadas comorbilidades. No entanto, a sua avaliação não foi possível uma vez que esses dados não estavam disponíveis na base de dados analisada.

Também constitui uma limitação, a impossibilidade de realizar uma estratificação rigorosa dos pacientes com base no NSST, devido à ausência de scores quantitativos do ESSPRI e do HADS na presente amostra. Essa limitação impediu uma análise mais detalhada da relação entre carga sintomática e comorbilidades, restringindo o uso do NSST apenas como um instrumento exploratório.

Por último, a ausência de dados longitudinais, impossibilita a análise da progressão das comorbilidades ao longo do tempo e a sua relação com a evolução da doença.

## **4.2 Dificuldades do estudo**

Durante a realização deste estudo, algumas dificuldades foram enfrentadas. A obtenção de registos médicos completos foi um desafio, devido à variabilidade na documentação clínica e à indisponibilidade de algumas informações relevantes. A interpretação de exames laboratoriais e de imagem também apresentou dificuldades, visto que nem todos os pacientes realizaram os mesmos exames diagnósticos. A heterogeneidade da expressão

clínica da SS e a presença de múltiplas comorbilidades dificultaram a análise da relação entre a doença e suas manifestações associadas.

### **4.3 Pontos fortes do estudo**

Apesar das limitações, este estudo apresenta vários pontos fortes. Primeiramente, a investigação aborda uma temática relevante e pouco explorada, fornecendo dados que contribuem para a compreensão das comorbilidades associadas à SS. A abordagem multidimensional adotada permitiu uma avaliação abrangente das comorbilidades associadas à SS primária, fornecendo informações valiosas sobre o impacto da doença em diferentes sistemas orgânicos. A comparação dos achados com estudos prévios contribuiu para o aprofundamento do conhecimento sobre a SS primária e reforça a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas. Além disso, a amostra analisada foi composta por pacientes com diagnóstico confirmado de SS primária acompanhados numa unidade de referência em Reumatologia, garantindo a qualidade dos dados clínicos disponíveis, a precisão dos diagnósticos e a uniformidade dos critérios utilizados.

Por último, a inclusão do NSST na avaliação clínica dos pacientes, permitiu uma abordagem diferenciada na análise dos seus perfis sintomáticos. Embora a estratificação tenha sido limitada pela falta de scores quantitativos do ESSPRI e do HADS, o uso do NSST evidenciou a heterogeneidade da doença e reforçou a importância de ferramentas que auxiliem na individualização do tratamento e do acompanhamento clínico.

### **4.4 Investigações futuras**

Investigações futuras devem realizar estudos longitudinais, uma vez que estes são necessários para avaliar a progressão da SS e as suas comorbilidades ao longo do tempo, permitindo uma melhor compreensão das relações causais. Também seria benéfico incluir biomarcadores inflamatórios e genéticos que possam auxiliar na identificação de subgrupos de pacientes com maior risco de desenvolver determinadas comorbilidades.

Estudos futuros deverão integrar o NSST com dados completos do ESSPRI e do HADS para permitir uma estratificação mais precisa dos pacientes com SS. Assim, investigações longitudinais poderão avaliar a evolução dos diferentes subgrupos clínicos ao longo do

tempo, de forma a explorar o impacto do NSST na predição de comorbilidades e na resposta às intervenções terapêuticas.

Por fim, pesquisas que explorem o impacto de terapias inovadoras, incluindo agentes biológicos, na modulação da atividade da doença e na prevenção de complicações, são fundamentais para otimizar o tratamento clínico desses pacientes.

## **4.5 Desenvolvimento de Estratégias**

Para melhorar o tratamento da SS e das suas comorbilidades, é essencial desenvolver estratégias que integrem diferentes especialidades médicas, promovendo uma abordagem multidisciplinar. O rastreamento precoce das comorbilidades deve ser implementado na rotina clínica, permitindo uma intervenção preventiva e um tratamento mais eficaz. A educação dos pacientes sobre a doença e as suas complicações também é fundamental, de forma a incentivar a adesão ao tratamento e a adoção de um estilo de vida saudável. Além disso, a investigação de novas terapias imunomoduladoras e o avanço em biomarcadores preditivos podem contribuir para uma abordagem terapêutica mais personalizada e eficaz.



## 5. Conclusão

A SS Primária é uma doença autoimune sistêmica complexa, caracterizada não apenas pelo comprometimento glandular, mas também pela elevada carga de comorbilidades que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes. O presente estudo permitiu uma análise detalhada das comorbilidades mais prevalentes na SS Primária, evidenciando a sua diversidade e impacto clínico. A identificação de condições como hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, fibromialgia e depressão ressalta a necessidade de uma abordagem abrangente no seguimento desses pacientes.

A complexidade da doença exige a integração de diferentes especialidades médicas, garantindo um acompanhamento direcionado e eficaz. A colaboração entre reumatologistas, endocrinologistas, cardiologistas, psicólogos, psiquiatras e outros profissionais de saúde é essencial para oferecer um suporte completo aos pacientes, contemplando não apenas os aspectos imunológicos e metabólicos da doença, mas também o impacto funcional e psicossocial. Além das manifestações sistêmicas, este estudo destacou a elevada prevalência de alterações neuropsiquiátricas, como depressão e fibromialgia, que contribuem significativamente para a carga da doença. A sobreposição entre a SS primária e transtornos de dor crônica reforça a necessidade de estratégias terapêuticas individualizadas, capazes de minimizar o impacto dessas condições na qualidade de vida. Dessa forma, um seguimento estruturado, com enfoque na multidisciplinaridade, é indispensável para otimizar a gestão clínica da SS primária e proporcionar um tratamento mais eficaz e personalizado.

Os resultados deste estudo destacam a necessidade de aprofundar a investigação sobre os mecanismos subjacentes à interação entre a SS primária e suas comorbilidades. Estudos futuros, com amostras mais amplas e abordagens longitudinais, poderão fornecer evidências adicionais que reforcem a relevância do diagnóstico precoce e da intervenção multidisciplinar, contribuindo para a otimização das estratégias terapêuticas. Nesse contexto, torna-se fundamental o desenvolvimento de abordagens personalizadas que possibilitem um rastreio mais eficaz e um tratamento adequado das comorbilidades associadas à SS primária. A implementação de protocolos estruturados de monitorização, aliados a um seguimento multidisciplinar, poderá impactar positivamente o prognóstico da doença e a qualidade de vida dos pacientes.

A tentativa de estratificação dos pacientes através do NSST revelou desafios metodológicos, sobretudo devido à ausência de scores ESSPRI e HADS validados na

amostra. Apesar disso, os resultados sugerem que esta ferramenta pode ser útil para diferenciar subgrupos clínicos e para orientar um seguimento mais direcionado. A implementação futura de estudos que integrem esses parâmetros quantitativos será essencial para validar o impacto do NSST na estratificação e no tratamento dos doentes com SS.

Assim, este estudo reafirma a importância de uma visão integrada e abrangente da SS primária, promovendo não apenas avanços científicos, mas também melhorias na prática clínica. A adoção de estratégias terapêuticas individualizadas e a atuação coordenada entre diferentes especialidades são essenciais para garantir um atendimento mais eficiente, humanizado e adaptado às necessidades específicas de cada paciente.





## 6. Referências Bibliográficas

1. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. Vol. 9, *Autoimmunity Reviews*. 2010.
2. André F, Böckle BC. Sjögren's syndrome. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2022 Jul 1;20(7):980–1002.
3. Both T, Dalm VASH, Martin van Hagen P, Van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: Beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. Vol. 14, *International Journal of Medical Sciences*. Ivyspring International Publisher; 2017. p. 191–200.
4. Steven E. Carsons, Bhupendra C. Patel. Síndrome de Sjögren [Internet]. [cited 2025 Feb 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431049/>
5. Jury EC, William Lendrem D, Flores-Borja F, Fairweather D, Seim LA, Copyright fmed, et al. Sex differences in comorbidities associated with Sjögren's disease.
6. Kang JH, Lin HC. Comorbidities in patients with primary Sjögren's syndrome: A registry-based case-control study. *Journal of Rheumatology*. 2010 Jun;37(6):1188–94.
7. Snoeck Henkemans S, Berden A, Waverijn G, Verberk-Jonkers I, Kok M, Zirkzee E. ABo663 FOLLOW-UP FREQUENCY IN PATIENTS WITH SLE, 'ONE SIZE DOES NOT FIT ALL.' In *BMJ*; 2023. p. 1534–5.
8. Alain Saraux, Jacques-Olivier Pers, Valérie Devauchelle-Pensec. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;
9. Tarn JR, Howard-Tripp N, Lendrem DW, Mariette X, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, et al. Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses of randomised clinical trials. *Lancet Rheumatol*. 2019 Oct 1;1(2):e85–94.
10. Salman-Monte TC, Sanchez-Piedra C, Fernandez Castro M, Andreu JL, Martinez Taboada V, Olivé A, et al. Prevalence and factors associated with osteoporosis and fragility fractures in patients with primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int*. 2020 Aug 1;40(8):1259–65.

11. Gravani F, Papadaki I, Antypa E, Nezos A, Masselou K, Ioakeimidis D, et al. Subclinical atherosclerosis and impaired bone health in patients with primary Sjogren's syndrome: Prevalence, clinical and laboratory associations. *Arthritis Res Ther.* 2015 Apr 11;17(1).
12. Castro MF, Andreu JL, Sánchez-Piedra C, Taboada VM, Olivé A, Rosas J, et al. Sjögren SER: National registry of the Spanish Society of Rheumatology of patients with primary Sjögren syndrome: Objectives and methodology. Vol. 12, *Reumatol Clin.* 2016.
13. Retamozo S, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, Fisher BA, et al. Therapeutic Recommendations for the Management of Older Adult Patients with Sjögren's Syndrome. *Drugs Aging.* 2021 Apr 1;38(4):265–84.
14. Argyropoulou O, Goules A, Zampeli E, Mavromati M, Mavragani C, Skopouli F, et al. FRIo222 ANALYSIS OF CLINICAL AND SEROLOGICAL PICTURE OF PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME AND AN EARLY DISEASE ONSET AT AGE BEFORE 35 YEARS. In *BMJ*; 2019. p. 790.2-791.
15. Stone DU, Fife D, Brown M, Earley KE, Radfar L, Kaufman CE, et al. Effect of tobacco smoking on the clinical, histopathological, and serological manifestations of sjögren's syndrome. *PLoS One.* 2017 Feb 1;12(2).
16. 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 Jan 1;79(1):3–18.
17. Valim V, Jonsson R. Evaluation and treatment of Sjögren's syndrome in focus. Vol. 55, *Revista Brasileira de Reumatologia.* Elsevier Editora Ltda; 2015. p. 396–7.
18. Kuryata O, Lysunets T, Karavanska I, Semenov V. Duration till diagnosis and clinical profile of Sjögren's syndrome: Data from real clinical practice in a single-center cohort. *Egyptian Rheumatologist.* 2020 Jan 1;42(1):41–6.
19. GARCÍA-CARRASCO M, RAMOS-CASALS M, ROSAS J, PALLARÉS L, CALVO-ALEN J, CERVERA R, et al. Primary Sjögren Syndrome: Clinical and Immunologic Disease Patterns in a Cohort of 400 Patients.
20. A. I. Celia, S. Colafrancesco, A. Gattamelata, R. Izzo, F. Giardina, L. Mastromanno, et al. SJOGREN'S SYNDROME WITH AND WITHOUT AND AUTOIMMUNE

THYROIDITIS: IS THERE ANY DIFFERENCE? Vol. 79, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2020.

21. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(10):637–47.
22. Lopes AI, Machado-Neves R, Honavar M, Pereira PR. The role of minor salivary glands' biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome and other systemic diseases. *Eur J Intern Med*. 2021 Dec 1;94:69–72.
23. Tania Fidelix, Virginia Fernandes Moça Trevisani, Laura Santos, Denise Freitas, Luiz Antonio Vieira, Moacyr Rigueiro. SCHIRMER TEST, VAN BIJSTERVELD, OSS, AND BREAK-UP TIME TEST IN PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME. In *BMJ*; 2019. p. 1716.2-1717.
24. Wicheta S, Van der Groen T, Faquin WC, August M. Minor Salivary Gland Biopsy—An Important Contributor to the Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017 Dec 1;75(12):2573–8.
25. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome - Study of autoantigens and autoantibodies. Vol. 32, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2007. p. 238–51.
26. Baer AN, DeMarco MMA, Shiboski SC, Lam MY, Challacombe S, Daniels TE, et al. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug 1;74(8):1557–61.
27. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, Lalloué F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: Clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology*. 2010 Mar 18;49(6):1164–72.
28. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 May 12;18(1).
29. Radić M, Kolak E, Đogaš H, Gelemanović A, Bučan Nenadić D, Vučković M, et al. Vitamin D and Sjögren's Disease: Revealing the Connections—A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 15, *Nutrients*. MDPI; 2023.

30. Cury NT, Flora MC do V, Bracci G de AC, Azeredo LML, Egger PAL, Siqueira EC de. Abordagem dos aspectos da Síndrome de Sjögren. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2023 May 22;23(5):e12774.
31. Koo M, Hsu CW, Lu MC. Increased Risk of Developing Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis in Patients with Primary Sjögren's Syndrome—A Secondary Cohort Analysis of Nationwide, Population-Based Claims Data. *J Clin Med*. 2023 Jun 1;12(12).
32. B. W. Lee, E. Kwon, Y. Park, J. Lee, S. Park, S. Kwok. PREDICTORS FOR FUTURE DEVELOPMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN KOREAN SJÖGREN'S SYNDROME PATIENTS.
33. Liang YT, Leong PY, Wei JCC. Questions on the bidirectional relationship between primary sjögren syndrome and Non-Hodgkin Lymphoma. Vol. 48, *Journal of Rheumatology*. *Journal of Rheumatology*; 2021. p. 620.
34. Goules A V., Argyropoulou OD, Pezoulas VC, Chatzis L, Critselis E, Gandolfo S, et al. Primary Sjögren's Syndrome of Early and Late Onset: Distinct Clinical Phenotypes and Lymphoma Development. *Front Immunol*. 2020 Oct 19;11.
35. X. Wang, Z. Wu, Y. Liang, F. Cheng, R. Feng, X. Fang, et al. HAEMATOLOGICAL INVOLVEMENT OF PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME PATIENTS IN A SINGLE CENTRE STUDY OF 232 CHINESE CASES. In *BMJ*; 2018. p. 1465.1-1465.
36. B.Y. Choi, H.J. Oh, Y.J. Lee, Y.W. Song. Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjögren's syndrome.
37. R. Priori, C. Iannuccelli, C. Alessandri, M. Modesti, B. Antonazzo, A.C. Di Lollo, et al. Fatigue in Sjögren's syndrome: relationship with fibromyalgia, clinical and biological features.
38. Huang T, Li Y, Luo Y, Zhou Y, Zhao Y, Liu Y. the National Natural Science Foundation of China (81771742, 81770101, 81403041, 82001728), 1·3·5 project for Outstanding interdisciplinary project of West China Hospital. 2016.
39. Costa T, Rushton SP, Watson S, Ng WF. Depression in Sjögren's syndrome mediates the relationship between pain, fatigue, sleepiness, and overall quality of life. *Rheumatology and Immunology Research*. 2023 Jun 1;4(2):78–89.

40. Cui Y, Xia L, li L, Zhao Q, Chen S, Gu Z. Anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2018 May 16;18(1).
41. Sun lei, Yang gaoyuan. Recent Advances on Primary Sjogren's Syndrome and Depression Relationship. *Pacific International Journal*. 2023 Jul 1;6(2):82–7.
42. T. S. Salman Monte, V. Torrente-Segarra, C. Sánchez-Piedra, M. Fernandez Castro, J. Andreu, A. Olivè, et al. FRI0387 Factors associated with osteoporosis and fracture in patients with sjÖgren primary syndrome. In *BMJ*; 2018. p. 726.3-727.
43. Łuczak A, Małeckı R, Kulus M, Madej M, Szahidewicz-Krupska E, Doroszko A. Cardiovascular risk and endothelial dysfunction in primary sjogren syndrome is related to the disease activity. *Nutrients*. 2021 Jun 1;13(6).
44. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: Predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb 1;75(2):348–55.
45. Joe Scott Berry, Jessica Tarn, John Casement, Dennis Lendrem, Kyle Thompson, Xavier Mariette, et al. Stability of symptom-based subtypes in Sjogren's disease.