

LISSIANE KARINE NORONHA GUEDES

**Estudo do acometimento articular na síndrome de
Sjögren primária pelo ultrassom de alta resolução de
mãos e punhos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Gofinet Pasoto

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Guedes, Lissiane Karine Noronha

Estudo do acometimento articular na síndrome de Sjögren primária pelo ultrassom de alta resolução de mãos e punhos / Lissiane Karine Noronha Guedes. -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Orientadora: Sandra Gofinet Pasoto.

Descritores: 1.Síndrome de Sjögren 2.Ultrassom de alta resolução 3.Mãos 4.Punho 5.Anticorpos anti-proteína citrulinada 6.Artrite 7.Antipeptídeo citrulinado cíclico 8.Antivimentina citrulinada mutada

USP/FM/DBD-132/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Para ver muita coisa, é preciso
despregar os olhos de si mesmo.*

Friedrich Nietzsche

Aos meus pais, Iraci e Adilson, pelo exemplo de retidão e força.

Aos meus tios, Aloísio e Hamilton, modelos de altruísmo, por apoiarem a minha formação.

Ao meu querido marido, José Roberto, por ter estado sempre ao meu lado, num incansável apoio ao longo deste trabalho.

Aos meus filhos, João e Catarina, sem vocês nenhuma conquista valeria a pena.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Profa. Dra. Sandra Gofinet Pasoto, que com sua postura ética, inteligência e fascínio pela pesquisa, muito me ensinou sobre o método científico e a síndrome de Sjögren. Obrigada pela grande ajuda.

À Profa. Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, pelo estímulo, modelo e paciência durante todo o processo de elaboração do trabalho.

À Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, pelo exemplo de disciplina e dedicação ao trabalho.

A todas as funcionárias do Laboratório de Investigação Médica – 17 (LIM/17), em especial à Elaine Pires Leon, pela atenção e gentileza no decorrer da minha tese.

A todos os amigos que a Reumatologia me trouxe, a nossa convivência enriquece a minha vida e a torna mais fácil.

A todos os meus amigos da vida, que muito me ajudaram a manter o foco e a força ao longo de toda a minha carreira médica.

A toda a minha família, pelo apoio constante e paciência. Sem vocês não teria conseguido.

E, sobretudo, aos queridos pacientes e indivíduos controle, que me permitiram aprender e aperfeiçoar.

Agradecimento Especial

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (#2010/10013-4 para S.G.P.) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) (#305068/2014-8 para E.B.), por financiarem a execução deste projeto e pela confiança dedicada aos pesquisadores e à pesquisa científica.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	4
3	MÉTODOS.....	6
3.1	Grupo SSp.....	7
3.2	Grupo Controle	8
3.3	Avaliação Clínica.....	8
3.4	Determinações Laboratoriais	9
3.5	Ultrassom de Alta Resolução de Mãos e Punhos (US).....	9
3.6	Confiabilidade Intraobservador do US	11
3.7	Avaliação Radiográfica das Mãos e Punhos.....	11
3.8	Análise Estatística.....	12
4	RESULTADOS.....	13
4.1	Características Demográficas e Clínicas dos Pacientes com SSp	14
4.2	Características Demográficas e Clínicas da AR	15
4.3	Análise Comparativa entre Pacientes com SSp, Indivíduos Saudáveis e Pacientes com AR em Relação às Características Demográficas	15
4.4	Análise Comparativa entre Pacientes com SSp, Controles Saudáveis e Pacientes com AR em Relação às Características Clínicas	16
4.5	Análise Comparativa entre Pacientes com SSp, Controles Saudáveis e Pacientes com AR em Relação aos Achados ao US e Autoanticorpos	18
4.6	Locais de Sinovites e Tenossinovites ao US em Pacientes com SSp, Indivíduos Saudáveis e Pacientes com AR.....	24
4.7	Associações entre Características Clínicas/Sorológicas e Sinovites/ Tenossinovites Observadas ao US nos Pacientes com SSp.....	26
4.8	Análise de Correlação das Características Clínicas e Valores de ESSDAI com os Achados ao US (Sinovite e Tenossinovite).....	28
4.9	Sinovite e Tenossinovite ao US em Pacientes com SSp com EF Normal	28
4.10	Análise Comparativa do US e Raio X para Detecção de Erosões em Pacientes com SSp.....	29
4.11	Locais de Erosões ao US em Pacientes com SSp, Indivíduos Saudáveis e Pacientes com AR.....	29
4.12	Associações entre Características Clínicas/Sorológicas e Erosões Observadas ao US em Pacientes com SSp	30

5	DISCUSSÃO.....	32
6	CONCLUSÕES	38
7	ANEXOS	40
8	REFERÊNCIAS	59
9	<i>LINK PARA O ARTIGO PUBLICADO</i>	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACPAs	- Anticorpos anti-peptídeos citrulinados
ACR	- <i>American College of Rheumatology</i>
Anti-CCP	- Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico
Anti-MCV	- Anticorpo anti-vimentina mutada
AR	- Artrite reumatoide
CI	- <i>Confidence interval</i>
DAS 28	- <i>Disease activity score for rheumatoid arthritis 28-joint count</i>
DP	- Desvio padrão
EF	- Exame físico
ELISA	- Ensaio de imunoabsorção enzimática
ESSDAI	- <i>EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index</i>
EULAR	- <i>European League Against Rheumatism</i>
FR	- Fator reumatoide
IFDs	- Articulações interfalângicas distais
IFPs	- Articulações interfalângicas proximais
MCFs	- Articulações metacarpofalângicas
OD	- <i>Odds ratio</i>
OMERACT	- <i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
PD	- <i>Power Doppler</i>
SS	- Síndrome de Sjögren
SSp	- Síndrome de Sjögren primária
US	- Ultrassom de alta resolução de mãos e punhos

RESUMO

Guedes LKN. *Estudo do acometimento articular na síndrome de Sjögren primária pelo ultrassom de alta resolução de mãos e punhos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução/Objetivos: Avaliar a relevância clínica dos achados do ultrassom de alta resolução de mãos e punhos (US) e suas possíveis associações com os anticorpos anti-peptídeos citrulinados (ACPAs) na síndrome de Sjögren primária (SSp). **Métodos:** Noventa e sete pacientes consecutivos com SSp (*American-European Consensus Group*, 2002), sem preencher concomitantemente os critérios de classificação para artrite reumatoide (AR) do *American College of Rheumatology* (ACR) (1987); 20 com AR [*ACR/European League Against Rheumatism (EULAR)*, 2010]; e 80 indivíduos saudáveis com idade, sexo e etnia comparáveis foram incluídos em um estudo caso-controle. A atividade da doença foi avaliada pelo *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI). O US foi realizado por um único especialista cego aos resultados dos anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), antivimentina citrulinada mutada (anti-MCV) e fator reumatoide (FR) IgM, que foram testados por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). **Resultados:** As frequências de sinovite grau 3 (9,3 vs. 0%, $p = 0,004$), tenossinovites (36,1 vs. 3,8%, $p < 0,001$) e erosões (27,8 vs. 7,5%, $p = 0,001$) ao US foram maiores na SSp do que nos controles saudáveis. O ESSDAI apresentou moderada correlação com o número de sinovites ($p = 0,001$) e tenossinovites ($p < 0,001$). A maioria dos pacientes com SSp e erosões ao US (81,5%) foi negativa para o anti-CCP. Contudo, a presença de anti-CCP $\geq 3x$ o valor do *cut-off* foi associada à presença de erosões ao US no grupo com SSp ($p = 0,026$). As erosões neste grupo foram caracteristicamente de pequeno tamanho, em contraste com o tamanho moderado/grande na AR ($p < 0,001$). A sinovite com *Power Doppler* positivo predominou na AR ($p < 0,001$). **Conclusões:** Pelo US, foram identificadas frequências aumentadas de sinovite grau 3, tenossinovites e erosões nos pacientes com SSp. Os números de sinovites e tenossinovites se correlacionaram com o índice de atividade da doença. A associação entre erosões e anti-CCP (altos títulos) na SSp possivelmente caracteriza um subgrupo com artrite mais grave. Esses achados sugerem que o US é um método útil para avaliar o envolvimento articular na SSp.

Descritores: Síndrome de Sjögren; Ultrassom de alta resolução; Mãos; Punho; Anticorpos anti-proteína citrulinada; Artrite; Anti-peptídeo citrulinado cíclico; Antivimentina citrulinada mutada.

ABSTRACT

Guedes LKN. *Characterizing hands and wrists ultrasound pattern in primary Sjögren's syndrome: a case-control study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Introduction/Objectives: To evaluate clinical relevance of high-resolution hands and wrists ultrasound (US) findings and their possible associations with anti-citrullinated peptide antibodies in primary Sjögren's syndrome (pSS). **Methods:** Ninety-seven consecutive pSS patients (American-European Consensus Group, 2002) without meeting the American College of Rheumatology (ACR) criteria (1987) for rheumatoid arthritis (RA); 20 RA patients [ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) criteria, 2010]; and 80 healthy individuals with comparable age, gender and ethnicity were enrolled in a case-control study. Disease activity was assessed by EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI). US was performed by one expert blinded to anti-CCP, anti-MCV and IgM rheumatoid factor tested by ELISA. **Results:** Frequencies of grade 3 synovitis (9.3 vs. 0%, $p=0.004$), tenosynovitis (36.1 vs. 3.8%, $p<0.001$) and erosions (27.8 vs. 7.5%, $p=0.001$) on US were higher in pSS than in healthy controls. ESSDAI presented moderate correlation with the synovitis number ($p=0.001$) and tenosynovitis ($p<0.001$). Most pSS patients with erosions on US (81.5%) had negative anti-CCP. Nevertheless, anti-CCP $\geq 3x$ cut-off value was associated to presence of erosions in pSS ($p=0.026$). Erosions in pSS were mainly small size contrasting with moderate/large size in RA ($p<0.001$), and positive Power Doppler synovitis predominated in RA ($p<0.001$). **Conclusions:** US identified significant frequencies of grade 3 synovitis, tenosynovitis and erosions in pSS. Synovitis and tenosynovitis numbers were correlated with ESSDAI. Association between erosions on US and anti-CCP (high titers) in pSS possibly identifies a subgroup with severe arthritis. These findings suggest that US is a useful method for assessing joint involvement in pSS.

Descriptors: Sjögren's syndrome; High-resolution ultrasound; Hands; Wrists; Anti-citrullinated protein antibodies; Arthritis; Cyclic anti-citrullinated peptide; Mutated citrullinated anti-vimentin.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren primária (SSp) é um distúrbio inflamatório crônico autoimune, caracterizado principalmente pelo envolvimento das glândulas exócrinas, levando aos sintomas de olho seco e boca seca [1]. O espectro clínico da SSp é variável e pode se estender de uma exocrinopatia isolada a uma doença sistêmica em quase 40% dos pacientes [1]. A incidência da SSp é de cerca de 6,92 por 100.000 pessoas-ano [2], com predomínio de mulheres na proporção 9:1 e pico de incidência em torno dos 50 anos de idade [1].

O envolvimento do sistema musculoesquelético é a manifestação extraglandular mais frequente. Caracteriza-se por artralguas com rigidez matinal ou artrite em aproximadamente 38% dos pacientes com SSp [1]. Poliartrite simétrica crônica das mãos e punhos, semelhante à artrite reumatoide (AR), é mais rara e ocorre em torno de 16% dos casos. A presença de erosões articulares, detectadas por radiografia simples, acontece em apenas 1,5% destes pacientes [3].

A distinção inicial entre SSp e AR pode ser difícil em alguns casos devido ao acometimento articular e ocorrência de fator reumatoide (FR) nas duas patologias [4]. Além disso, a associação da síndrome de Sjögren com a AR é uma das sobreposições mais comuns, ocorrendo em aproximadamente 19,5% dos pacientes com AR [5]. Logo, na prática clínica, é comum utilizar a presença de erosões detectadas à radiografia simples e a positividade dos anticorpos anti-peptídeos

citrulinados (ACPAs) para essa diferenciação, com base na alta especificidade destes achados e sua forte correlação com AR mais grave [6].

Por outro lado, os ACPAs também já foram identificados na SSp e em outras doenças reumáticas autoimunes sistêmicas na ausência da AR [7]. Os anticorpos anti-peptídeos cíclicos citrulinados (anti-CCP) foram descritos em 3-22,1% dos pacientes com SSp [8-16] e um estudo detectou antimentina citrulinada mutada (anti-MCV) em 14% desses pacientes [11]. No entanto, o significado clínico desses anticorpos na SSp ainda é incerto. Alguns estudos sugerem uma associação do anti-CCP com a artrite não erosiva na SSp [10,14,15]. No entanto, esse achado não foi confirmado por outros autores [8,12,13]. E, nesse contexto de dúvida diagnóstica entre a SSp e AR, o ultrassom de alta resolução de mãos e punhos (US) pode fornecer algumas informações necessárias para a diferenciação dessas doenças.

O US tem sido utilizado na Reumatologia para o diagnóstico de sinovite e erosões nas artrites iniciais, com sensibilidade superior ao exame físico e ao raio X [17]. Na SSp, o US identificou sinovite em 15,7%-76% dos casos [18-21], predominantemente em punhos (37,5%) [19]; tenossinovite em 0%-20,8% [18, 19] e erosões inesperadas em mãos e punhos em 3,1%-18% [18-20]. No entanto, a pequena representação de pacientes com SSp nesses estudos [18-21], a falta de um grupo controle saudável com correspondência de idade [19,21] e um tamanho de amostra insuficiente para detectar diferenças nos achados do US dos pacientes e indivíduos controle [18-20] dificultam uma conclusão definitiva sobre o padrão dos achados ultrassonográficos das mãos e punhos na SSp. Além disso, o tamanho das erosões ao US, uma característica potencialmente importante para a distinção entre SSp e AR [22], não foi considerado nesses estudos [18-21]. Logo, as possíveis associações entre os ACPAs e as erosões articulares avaliadas pelo US ainda precisam ser determinadas na SSp [18-21].

2 OBJETIVOS

Avaliar pelo ultrassom de mãos e punhos a presença de sinovite, sinal de *Power Doppler* (PD), tenossinovite e erosões articulares (número e tamanho) em pacientes com SSp, comparativamente a indivíduos saudáveis e pacientes com AR.

Avaliar as frequências dos anticorpos anti-CCP e anti-MCV e suas possíveis associações com os achados clínicos e ao ultrassom.

3 MÉTODOS

Este é um estudo de caso-controle, que incluiu 97 pacientes adultos consecutivos com SSp, 20 pacientes com AR e 80 indivíduos saudáveis, de março de 2013 a agosto de 2018. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética local (05204912.7.0000.0068) e todos os pacientes e indivíduos saudáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes foram acompanhados no Ambulatório de Síndrome de Sjögren da Divisão de Reumatologia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (São Paulo, SP, Brasil). Este é um Hospital Universitário de referência terciária.

3.1 Grupo SSp

Inicialmente, 104 pacientes consecutivos com SSp (preenchendo os critérios de classificação do *American-European Consensus Group*, 2002) [23], de ambos os sexos e com idades entre 18 e 76 anos, foram selecionados. Os critérios de exclusão foram: 1) atender aos critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR) (1987) para AR [24] (n = 7); 2) presença de distúrbios autoimunes concomitantes (lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, dermatomiosite/ polimiosite, doença mista do tecido conjuntivo, vasculites primárias e espondiloartrites); 3) testes sorológicos positivos para hepatite B/ C ou HIV; e 4) sarcoidose, radiação na cabeça e pescoço, doença do enxerto *versus* hospedeiro e uso de drogas que causam secura oral/ocular [23]. Após os critérios de exclusão, 97 pacientes com SSp compuseram o grupo de estudo.

3.2 Grupo Controle

Vinte pacientes com AR de acordo com os critérios de classificação do ACR para AR (1987) [24] (55%) ou os critérios de classificação do ACR/*European League Against Rheumatism* (EULAR) para AR (2010) [25] (100%); com duração da doença ≤ 5 anos; sem deformidades articulares; e com idade, sexo e etnia comparáveis aos pacientes com SSp foram incluídos. Os critérios de exclusão foram: artrite induzida por cristal, espondiloartrites e síndrome de Sjögren secundária [5,23]. Para o grupo controle saudável, 80 voluntários sem doenças autoimunes sistêmicas; sem sintomas de síndrome *sicca*; e com idade, sexo e etnia comparáveis aos pacientes com SSp foram recrutados da equipe do hospital e de seus familiares.

3.3 Avaliação Clínica

No dia do US, todos os pacientes e controles foram avaliados clinicamente pela mesma reumatologista (LKNG), cega para o perfil dos ACPAs, de acordo com um protocolo clínico padronizado, incluindo entrevista e exame físico (EF). A contagem das articulações dolorosas e edemaciadas foi realizada para todos os pacientes e controles. Para pacientes com SSp, os envoltimentos glandulares e extraglandulares da doença também foram avaliados pelo exame clínico e a extensa revisão dos prontuários eletrônicos. A atividade da doença foi medida usando o *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI) [26]. A Escala Visual Analógica (EVA) da dor também foi obtida para todos os pacientes. Para os pacientes com AR, a atividade inflamatória foi avaliada pelo *Disease Activity Score 28- Joint Count* (DAS28) com proteína C-reativa [27].

3.4 Determinações Laboratoriais

A coleta de sangue foi realizada à entrada do estudo para os pacientes e os indivíduos controle e as amostras de soro obtidas após a centrifugação foram armazenados a -70°C até o uso. Essas amostras foram testadas quanto à presença dos anticorpos antinucleares (FAN), anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, fator reumatoide IgM (FR), anti-CCP e anti-MCV, usando kits comerciais conforme as diretrizes dos fabricantes. Os seguintes métodos foram utilizados: FAN- imunofluorescência indireta (IIF) em células HEp-2 (Inova Diagnostics Inc., San Diego, CA, EUA); anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B- ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) com proteínas purificadas (Inova Diagnostics Inc., San Diego, CA, EUA); FR IgM-ELISA (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Alemanha); anti-CCP- ELISA (QUANTA Lite[®] IgG ELISA, Inova Diagnostics Inc., San Diego, CA, EUA) [28] e anti-MCV- ELISA (ORG 548 Anti-MCV[®], ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Alemanha) [11].

3.5 Ultrassom de Alta Resolução de Mãos e Punhos (US)

Trinta e seis articulações e 36 áreas tendíneas das mãos e dos punhos foram avaliadas pelo US. Os exames de todos os pacientes e controles saudáveis foram realizados pela mesma reumatologista com experiência em ultrassom (LKNG) e cega ao perfil dos ACPAs. As seguintes articulações foram examinadas: radiocárpicas, radioulnar distal, intercárpicas, primeira carpo-metacárpica, metacarpofalângicas (MCFs) e interfalângicas proximais (IFPs) e distais (IFDs) nas seções transversais/longitudinais e nos aspectos dorsal/ventral. Os tendões extensores foram escaneados em seus compartimentos de I a VI ao nível do carpo no aspecto dorsal. Os tendões flexores do carpo e os dedos foram

escaneados ao nível palmar do carpo e aspecto ventral dos dedos, onde estão rodeados por uma bainha tenossinovial. O equipamento utilizado foi o MyLab 70 XVG (Esaote SPA, Genova, Itália), usando um transdutor linear de alta frequência (6-18 MHz), frequência *Power Doppler* (PD) de 9,1-11,1 MHz e frequência de repetição de pulso (PRF) de 750 Hz, de acordo com as recomendações do EULAR para ultrassonografia musculoesquelética em reumatologia [29]. Os achados patológicos do ultrassom, incluindo as proliferações sinoviais, o sinal de PD, as tenossinovites e as erosões ósseas seguiram as definições de métricas do *Outcome Measures in Rheumatology* (OMERACT) [30]. A sinovite e o sinal de PD foram classificados de acordo com escores semiquantitativos: 0 = normal, 1 = leve, 2 = moderado e 3 = intenso [31]. Para as tenossinovites e as erosões ósseas, foi utilizado um escore dicotômico: 0 = ausente e 1 = presente [30]. Além disso, o tamanho das erosões foi classificado de acordo com uma escala semiquantitativa: erosão pequena < 2 mm, erosão moderada 2 mm-4 mm e erosão grande > 4 mm [17]. Foram examinadas 7.092 articulações, 3.492 de pacientes com SSp, 2.880 de indivíduos saudáveis e 720 de pacientes com AR.

3.6 Confiabilidade Intraobservador do US

A concordância intraobservador foi avaliada pela análise cega de 160 imagens aleatórias de pacientes com SSp (40 imagens), controles saudáveis (40 imagens) e pacientes com AR (80 imagens). Essas imagens foram avaliadas por LKNG duas vezes no intervalo de um mês. O Kappa de Cohen (κ) para as variáveis qualitativas foi então determinado. A concordância observada foi de 97,5% ($\kappa = 0,94$) para sinovite; para PD, 98,7% ($\kappa = 0,96$); para tenossinovite, 98,7% ($\kappa = 0,94$); e para erosões, 99,4% ($\kappa = 0,94$). Assim, a força de concordância foi excelente [32]. Para o grau de sinovite, as concordâncias intraobservador foram: para o grau 1, 95% ($\kappa = 0,61$) (bom); para o grau 2, 92,5% ($\kappa = 0,70$) (bom); e para o grau 3, 96,9% ($\kappa = 0,80$) (bom). Para grau de PD, as concordâncias intraobservador foram: para grau 1, 96,3% ($\kappa = 0,73$) (bom); e para o grau 2, 96,3% ($\kappa = 0,85$) (excelente). A concordância para PD grau 3 não foi calculada, porque não foi observado nessas imagens.

3.7 Avaliação Radiográfica das Mãos e Punhos

Concomitantemente ao US, os pacientes e indivíduos controle também foram submetidos à radiografia das mãos e punhos na incidência anteroposterior bilateralmente. As imagens foram avaliadas pelo mesmo reumatologista (LKNG) cego para o perfil de ACPAs. A presença, o número e a localização das erosões foram registrados nas mesmas articulações examinadas pelo US.

3.8 Análise Estatística

Para a comparação entre os grupos quanto às variáveis contínuas, foram utilizados o teste ANOVA, teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, Dunn ou Mann-Whitney, quando aplicáveis pelo IBM SPSS *Statistics Program* versão 20 (EUA). A hipótese de distribuição normal foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os parâmetros categóricos foram avaliados pelo teste do qui-quadrado e exato de Fisher, quando recomendados. O índice de correlação de Pearson (r) foi utilizado para estudar a possível correlação entre as variáveis clínicas e ultrassonográficas ($r < 0,3$ fraco; $r = 0,3-0,5$ moderado; $r = 0,5-0,9$ forte; e $r = 0,9-1$ correlação muito forte). A análise de regressão multivariada com ajustes para idade, sexo, raça, tabagismo, duração da doença e escore de atividade da doença (ESSDAI) foi utilizada para avaliar as possíveis associações das concentrações séricas dos autoanticorpos (anti-CCP, anti-MCV, FR IgM, anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B) com o número de sinovites, tenossinovites e erosões observadas ao US. Apenas testes bicaudais foram utilizados. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$. Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou porcentagem.

4 RESULTADOS

4.1 Características Demográficas e Clínicas dos Pacientes com SSp

A idade média dos pacientes com SSp foi de $51,0 \pm 11,1$ anos, com predominância do sexo feminino (95%) e da raça branca (68%). A duração média da doença foi de $10,2 \pm 5,6$ anos. As frequências das manifestações glandulares e extraglandulares prévias da SSp foram: xerofthalmia (94,8%), xerostomia (95,9%), parotidite (55,7%), artrite (47,4%), vasculite cutânea (17,5%), fenômeno de Raynaud (28,9%), comprometimento pulmonar (20,6%), acidose tubular renal (5,2%), envolvimento do sistema nervoso periférico (8,2%) e do sistema nervoso central (3,1%) e linfoma (3,1%). (**Tabela 1**). A pontuação média do ESSDAI à entrada do estudo foi de $7,0 \pm 6,2$. Os anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B foram positivos em 88/97 (90,7%) e 61/97 (62,8%) dos pacientes com SSp, respectivamente. Quarenta e seis pacientes haviam sido submetidos à biópsia das glândulas salivares menores que foi positiva em 82,6% deles.

Tabela 1 - Acometimentos prévios da SSp.

Acometimentos prévios	n = 97	%
Xerostomia	93	95,9
Xerofthalmia	92	94,8
Artralgia	89	91,7
Fadiga	71	73,2
Parotidite	54	55,7
Artrite	47	47,4
Raynaud	28	28,9
Fibromialgia	22	22,7
Acometimento pulmonar	20	20,6
Vasculite (membros inferiores)	17	17,5
Polineuropatia periférica	8	8,3
Acidose	5	5,2
Esclerose múltipla símile	3	3,1
Linfoma	3	3,1
Artropatia de Jaccoud	2	2,1

SSp = síndrome de Sjögren primária.

4.2 Características Demográficas e Clínicas da AR

A idade média dos pacientes com AR foi de $50,2 \pm 12,6$ anos, com predominância do sexo feminino (85%) e da raça branca (65%). A duração média da doença foi de $2,1 \pm 1,3$ anos (**Tabela 2**). O valor médio do DAS28 à entrada do estudo foi de $4,3 \pm 1,4$.

Tabela 2 - Características demográficas dos pacientes com SSp, AR e controles saudáveis.

Dados demográficos	SSp n = 97	Controles saudáveis n = 80	AR n = 20	p
Idade (anos)	51,0±11,1	50,1±10,7	50,2±12,6	0,844
Raça				
Branca	66 (68)	51 (64)	13 (65)	0,780
Afrodescendentes	28 (29)	24 (30)	7 (35)	
Asiática	3 (3)	5 (6)	0	
Sexo feminino	92 (95)	76 (95)	17 (85)	0,236
Duração de doença (anos)	10,2±5,6	-	2,1±1,3	< 0,001

SSp = síndrome de Sjögren primária; AR = artrite reumatoide; dados expressos em n (%) ou média \pm desvio padrão.

4.3 Análise Comparativa entre Pacientes com SSp, Indivíduos Saudáveis e Pacientes com AR em Relação às Características Demográficas

Os três grupos, SSp, controles saudáveis e AR, foram comparáveis quanto à idade média ($51,0 \pm 11,1$; $50,1 \pm 10,7$ e $50,2 \pm 12,6$ anos; $p = 0,844$), sexo feminino (95%, 95% e 85%; $p = 0,236$) e com predominância da raça branca (68%, 64% e 65%; $p = 0,780$), respectivamente (**Tabela 2**).

4.4 Análise Comparativa entre Pacientes com SSp, Controles Saudáveis e Pacientes com AR em Relação às Características Clínicas

Ao EF, a frequência de articulações dolorosas no DAS28 total (OR 3,51, 95% CI 1,87-6,57; $p < 0,001$) e apenas nas mãos e punhos (OR 3,06, 95% CI 1,64-5,71; $p < 0,001$) foi maior em pacientes com SSp do que em indivíduos saudáveis (**Tabela 3**). A frequência de articulações edemaciadas no DAS28 total (OR 4,08, 95% CI 2,02-8,23; $p < 0,001$) e apenas nas mãos e punhos (OR 4,79, 95% CI 2,26-10,17; $p < 0,001$) também foi maior nos pacientes com SSp do que nos indivíduos saudáveis (**Tabela 3**). A análise subsequente dos mesmos parâmetros em SSp vs. AR revelou uma frequência comparável de articulações dolorosas do DAS28 total ($p = 0,153$), enquanto o primeiro grupo apresentou um menor número de articulações dolorosas no DAS28 total ($p = 0,016$) (**Tabela 3**). A frequência ($p < 0,001$) e o número de articulações edemaciadas ($p < 0,001$) (no DAS28 total ou apenas nas mãos e punhos) foram menores nos pacientes com SSp do que naqueles com AR (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Análise comparativa entre SSp, controles saudáveis e AR em relação a aspectos clínicos, US e perfil de autoanticorpos.

	SSp n = 97	Controles saudáveis n = 80	AR n = 20	Valor de p	Valor de p SSp vs. controles	Valor de p SSp vs. AR
EXAME FÍSICO						
Articulações dolorosas (DAS28 total)						
Frequência	70 (72,2)	34 (42,5)	18 (90)	<0,001	<0,001	0,153
Número	4,8±6,2	1,9±3,5	8,9±6,9	<0,001	<0,001	0,016
Articulações dolorosas mãos/punhos						
Frequência	55 (56,7)	24 (30)	18 (90)	<0,001	<0,001	0,005
Número	3,3±4,7	1,2±2,7	7,3±5,9	<0,001	<0,001	0,002
Articulações edemaciadas (DAS28 total)						
Frequência	45 (46,4)	14 (17,5)	18 (90)	<0,001	<0,001	<0,001
Número	1,9±3,4	0,4±1,0	6,7±5,2	<0,001	<0,001	<0,001
Articulações edemaciadas mãos/punhos						
Frequência	42 (43,3)	11 (13,8)	18 (90)	<0,001	<0,001	<0,001
Número	1,8±3,3	0,3±0,9	4,7±4,8	<0,001	<0,001	<0,001
ACHADOS AO US						
Sinovites						
Frequência	52 (53,6)	32 (40)	20 (100)	<0,001	0,071	<0,001
Número	2,2±3,8	0,9±1,4	6,8±4,5	<0,001	0,090	<0,001
Grau de sinovites (frequência)						
Grau 1	44 (45,4)	29 (36,2)	13 (65)	0,061	NA	NA
Grau 2	18 (18,6)	8 (10)	16 (80)	<0,001	0,109	<0,001
Grau 3	9 (9,3)	0 (0)	12 (60)	<0,001	0,004	<0,001
Grau de sinovites (número)						
Grau 1	1,4±2,4	0,7±1,2	1,7±1,9	0,025	0,273	0,354
Grau 2	0,5±1,6	0,2±0,6	3,2±2,5	<0,001	0,550	<0,001
Grau 3	0,4±1,5	0,0±0,0	2,1±2,9	<0,001	0,136	<0,001
Sinovites PD positivo						
Frequência	22 (22,7)	14 (17,5)	18 (90)	<0,001	0,394	<0,001
Número	0,7±2,2	0,3±0,8	4,8±4,1	<0,001	1,000	<0,001
Grau de PD positivo (frequência)						
Grau 1	16 (16,5)	13 (16,3)	15 (75)	<0,001	1,000	<0,001
Grau 2	11 (11,3)	3 (3,8)	15 (75)	<0,001	0,092	<0,001
Grau 3	1 (1)	0,0±0,0	5 (25)	<0,001	1,000	<0,001
Grau de PD positivo (número)						
Grau 1	0,3±0,9	0,3±0,7	1,4±1,4	<0,001	1,000	<0,001
Grau 2	0,4±1,6	0,0±0,2	3,0±3,7	<0,001	0,434	<0,001
Grau 3	0,0±0,1	0,0±0,0	0,4±0,8	<0,001	1,000	<0,001
Tenossinovites						
Frequência	35 (36,1)	3 (3,8)	14 (70)	<0,001	<0,001	0,011
Número	0,8±1,2	0,1±0,3	2,9±5,3	<0,001	<0,001	0,006
Tenossinovites PD+ (frequência)						
Frequência	7 (7,2)	0,0±0,0	11 (55%)	<0,001	0,017	<0,001
Erosões						
Frequência	27 (27,8)	6 (7,5)	13 (65)	<0,001	0,001	0,001
Número	0,5±1,0	0,1±0,4	2,4±2,9	<0,001	0,005	<0,001
Tamanho (frequência)						
Pequena	17 (17,5)	2 (2,5)	5 (25)	0,002	0,001	0,529
Moderada	12 (12,4)	3 (3,8)	10 (50)	<0,001	0,056	<0,001
Grande	6 (6,2)	0	9 (45)	<0,001	0,033	<0,001
Tamanho (número)						
Pequena	0,2±0,7	0,1±0,5	0,5±1,0	0,002	0,015	0,706
Moderada	0,2±0,4	0,0±0,2	1,3±1,9	<0,001	0,266	<0,001
Grande	0,1±0,2	0,0±0,0	0,6±0,9	<0,001	0,376	<0,001
PERFIL DE AUTOANTICORPOS						
Anti-CCP	16 (16,5)	3/78 (3,9)	17 (85)	<0,001	0,007	<0,001
Anti-CCP ≥3x cut-off	8 (8,3)	0/78 (0)	15 (75)	<0,001	0,009	<0,001
Anti-MCV	30 (30,9)	11/78 (14,1)	16 (80)	<0,001	0,012	<0,001
Anti-MCV ≥3x cut-off	14 (14,4)	1/78 (1,3)	15 (75)	<0,001	0,002	<0,001
FR IgM	62 (63,9)	12/78 (15,4)	12 (60)	<0,001	<0,001	0,920
Anti-Ro/SS-A	88 (90,7)	2/76 (2,6)	3 (15)	<0,001	<0,001	<0,001
Anti-La/SS-B	61 (62,8)	0	0	<0,001	<0,001	<0,001

SSp = síndrome de Sjögren primária, AR = artrite reumatoide, US = ultrassom de alta resolução de mãos e punhos, PD = *Power Doppler*, FR = fator reumatoide, NA = não aplicável. Os dados são expressos em média ± desvio padrão ou n (%).

4.5 Análise Comparativa entre Pacientes com SSp, Controles Saudáveis e Pacientes com AR em Relação aos Achados ao US e Autoanticorpos

A frequência ($p = 0,071$) e o número ($p = 0,090$) de sinovites foram comparáveis entre pacientes com SSp e indivíduos saudáveis (Tabela 3, Gráfico 1), mas a frequência da sinovite de grau 3 foi maior no primeiro grupo ($p = 0,004$) (Tabela 3, Gráfico 2, Figura 1).

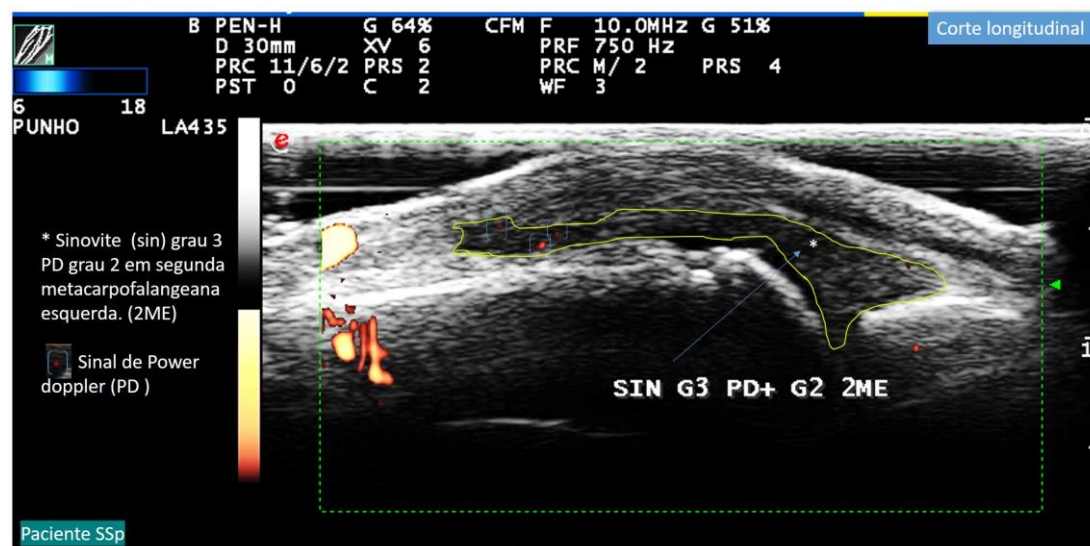
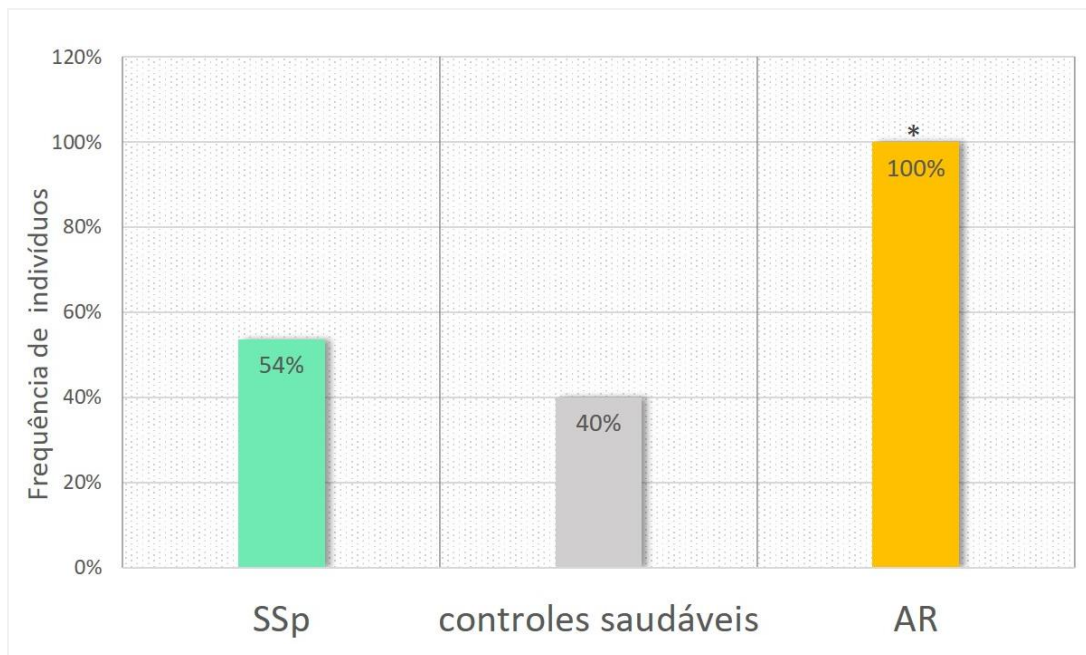


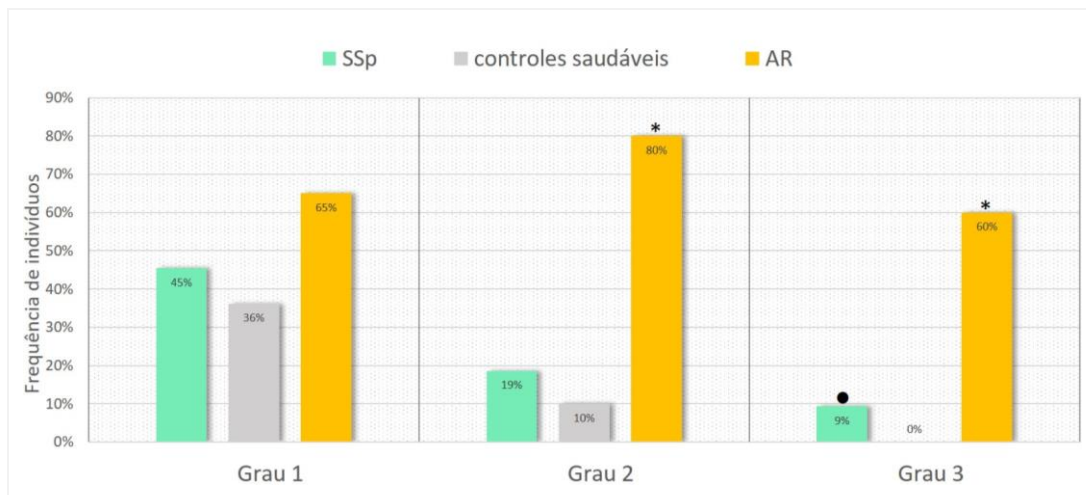
Figura 1 - Imagem ao ultrassom de alta resolução de mãos e punhos de sinovite grau 3* e sinal de Power Doppler (PD) [•] grau 2 na 2ª articulação metacarpofalângica esquerda em um paciente do grupo de síndrome de Sjögren primária (SSp).

Gráfico 1 - Sinovites.



* $p < 0,05$ (SSp vs. AR).
 SSp = síndrome de Sjögren primária, AR = artrite reumatoide.

Gráfico 2 - Graus de sinovite.

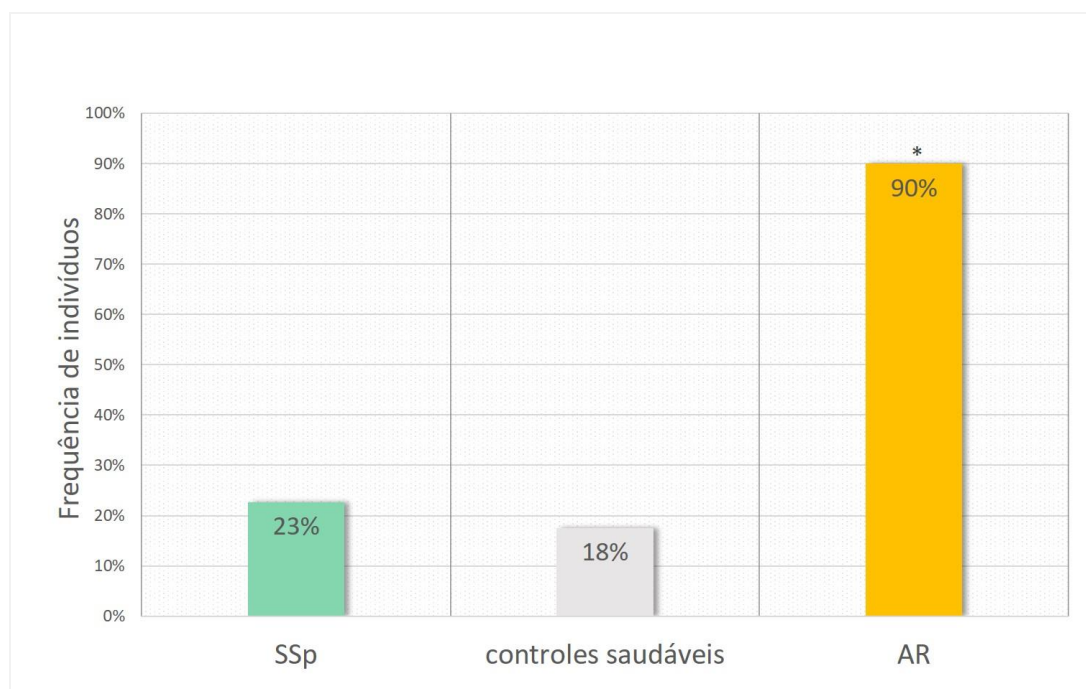


• $p < 0,05$ (SSp vs. Controles saudáveis), * $p < 0,05$ (SSp vs. AR).
 SSp = síndrome de Sjögren primária, AR = artrite reumatoide.

A análise comparativa entre os grupos SSp e AR mostrou que a frequência ($p < 0,001$) e o número ($p < 0,001$) de sinovites foram menores no primeiro grupo (**Tabela 3, Gráfico 1**). O número de sinovites de grau 1 foi comparável entre pacientes com SSp e AR ($p = 0,354$). No entanto, a frequência ($p < 0,001/ p < 0,001$) e o número ($p < 0,001/ p < 0,001$) de sinovites grau 2 e 3 foram menores nos pacientes com SSp do que naqueles com AR (**Tabela 3, Gráfico 2**).

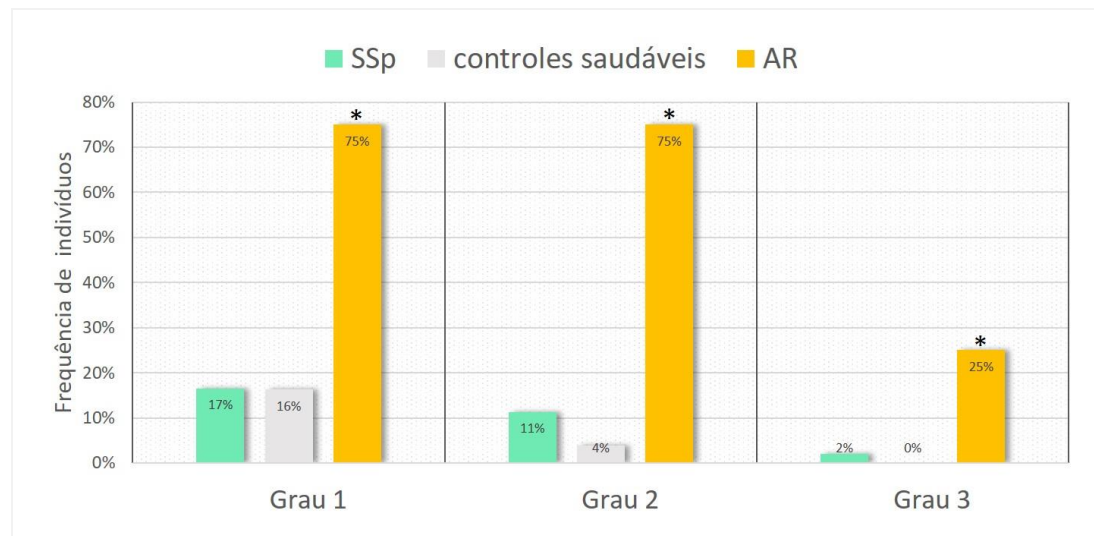
A frequência de sinovite com *Power Doppler* (PD) positivo foi similar entre SSp e controles saudáveis e predominou na AR ($p < 0,001$) (**Tabela 3, Gráfico 3**). Os graus de PD foram similares entre SSp e controles saudáveis e a presença de PD grau 1, 2 e 3 foi significativamente maior na AR (**Gráfico 4**).

Gráfico 3 - Sinovites PD positivo.



* $p < 0,05$ (SSp vs. AR).

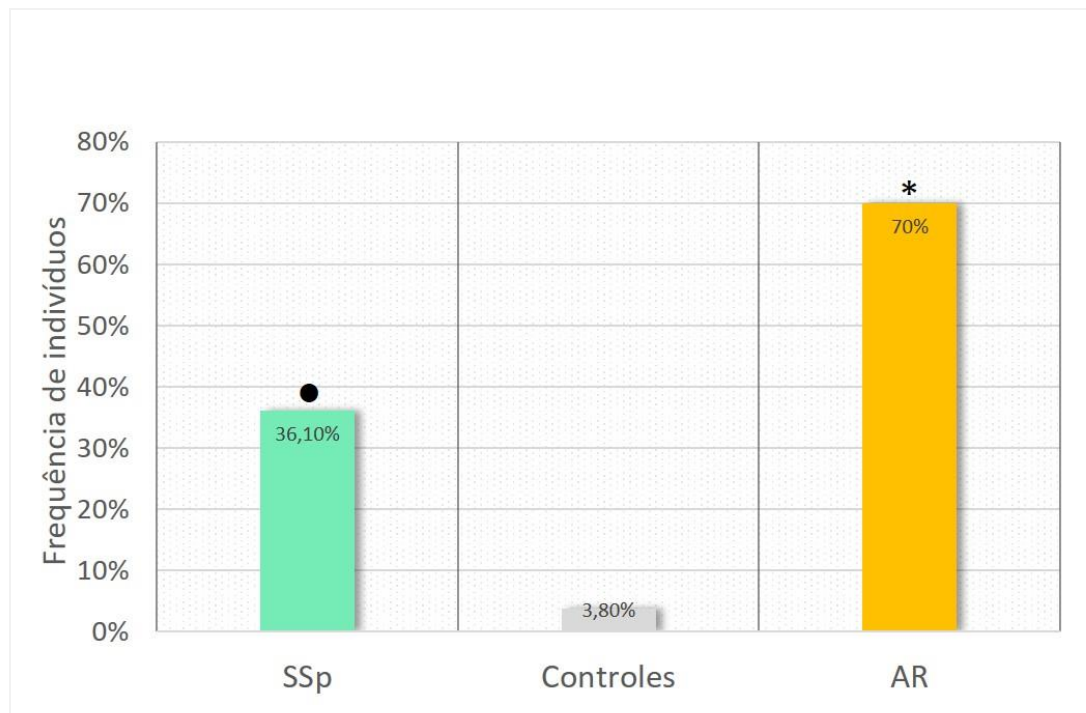
PD = *Power Doppler*, SSp = síndrome de Sjögren primária, AR = artrite reumatoide.

Gráfico 4 - Graus de PD.

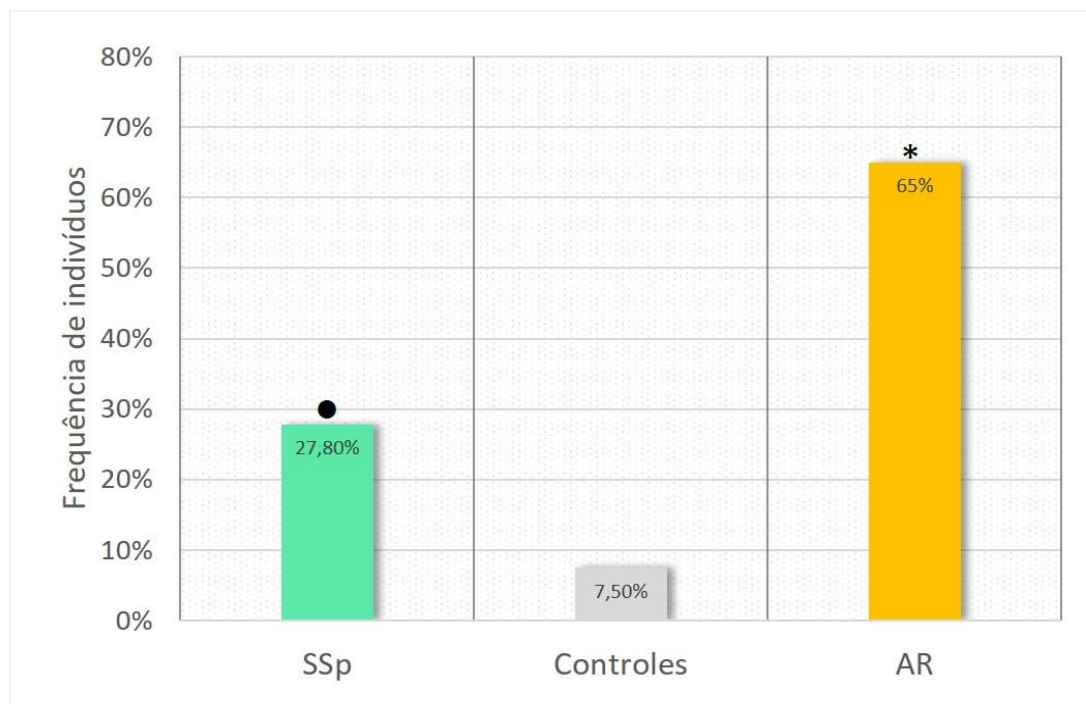
* $p < 0,05$ (SSp vs. AR).

PD = *Power Doppler*, SSp = síndrome de Sjögren primária, AR = artrite reumatoide.

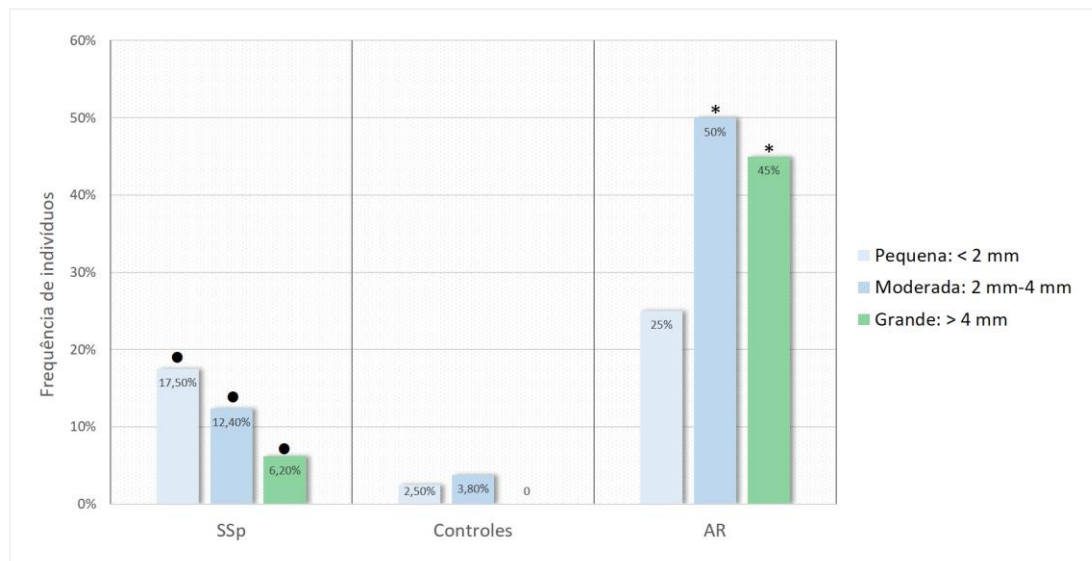
Além disso, a frequência (OR 14,49, 95% CI 4,25-49,35; $p < 0,001$) e o número ($0,8 \pm 1,2$ vs. $0,1 \pm 0,3$, $p < 0,001$) de tenossinovites foram significativamente maiores no grupo SSp do que nos indivíduos saudáveis (**Tabela 3, Gráfico 5**). É importante ressaltar que a frequência (OR 4,76, 95% CI 1,85-12,22; $p = 0,001$) e o número ($p = 0,005$) de erosões foram maiores nos pacientes com SSp do que no grupo saudável, com preponderância de erosões pequenas ($p = 0,015$) (**Tabela 3**). Da mesma forma, a frequência ($p = 0,001$) e o número ($p < 0,001$) de erosões foram menores no grupo SSp em comparação ao grupo AR, particularmente de erosões moderadas e grandes ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente) (**Tabela 3, Gráficos 6 e 7**).

Gráfico 5 - Tenossinovites.

• $p < 0,05$ (SSp vs. Controles saudáveis), * $p < 0,05$ (SSp vs. AR).
SSp = síndrome de Sjögren primária, AR = artrite reumatoide.

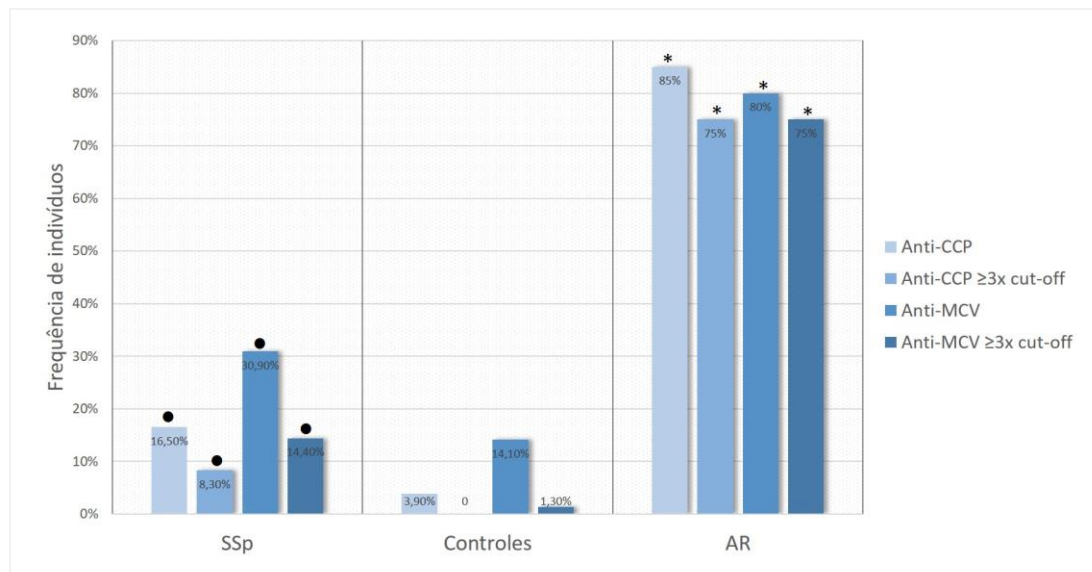
Gráfico 6 - Erosões.

• $p < 0,05$ (SSp vs. Controles saudáveis), * $p < 0,05$ (SSp vs. AR).
SSp = síndrome de Sjögren primária, AR = artrite reumatoide.

Gráfico 7 - Tamanho das erosões ao US.

• $p < 0,05$ (SSp vs. Controles saudáveis), * $p < 0,05$ (SSp vs. AR).
 SSp = síndrome de Sjögren primária, AR = artrite reumatoide.

O anti-CCP foi menos frequente no grupo SSp (16,5%) do que no grupo AR (85%) ($p < 0,001$), mas foi mais frequente nos pacientes com SSp do que nos indivíduos saudáveis (3,9%) (OR 5,07, 95% CI: 1,42-18,09; $p = 0,007$). Achados análogos foram observados para o anti-MCV, que foi detectado em 30,9% dos pacientes com SSp e 14,1% dos controles (OR 2,19, 95% CI 1,18-4,09; $p = 0,013$) (Tabela 3, Gráfico 8).

Gráfico 8 - Frequência de ACPAS.

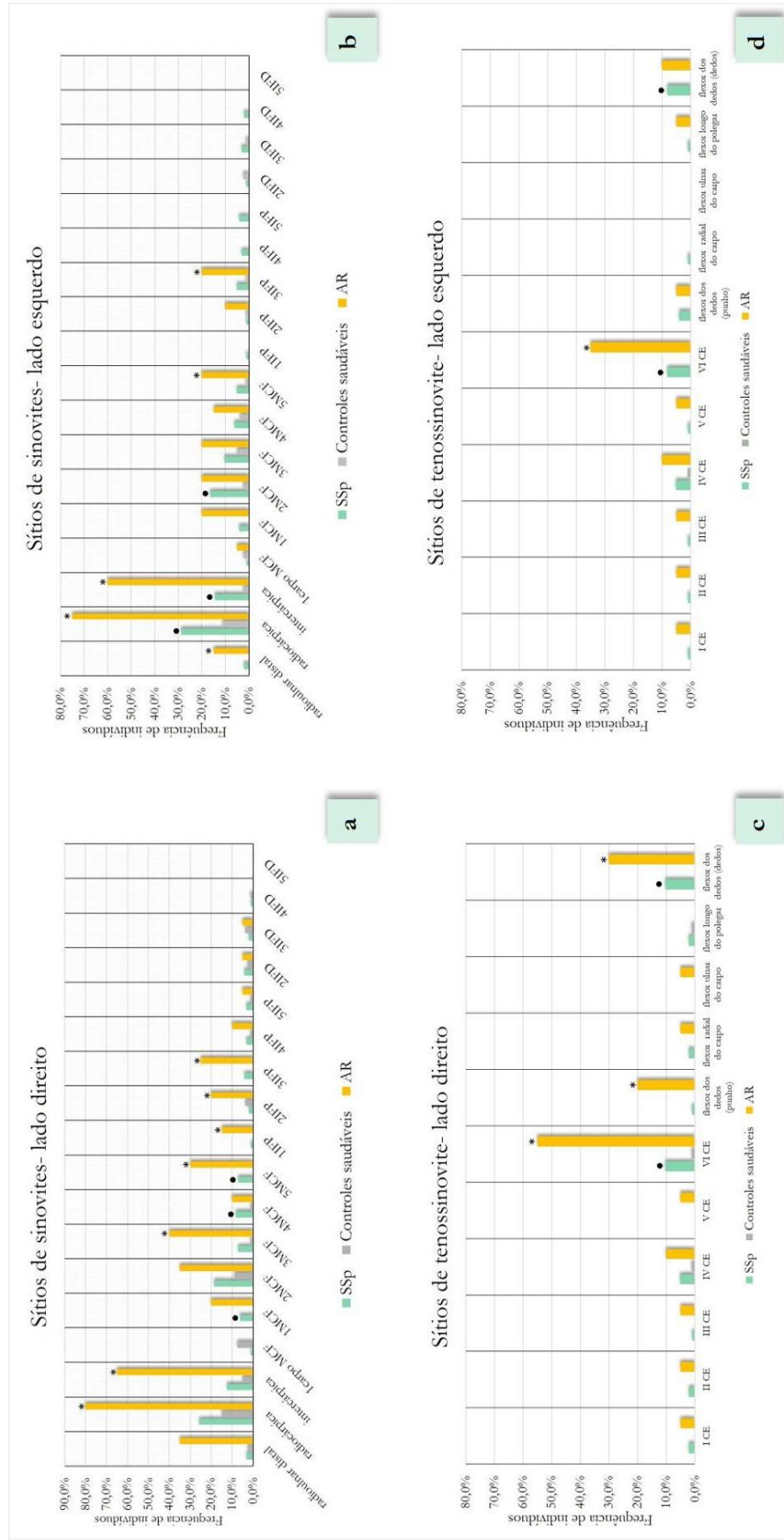
• $p < 0,05$ (SSp vs. Controles saudáveis), * $p < 0,05$ (SSp vs. AR).

ACPAS = anticorpos anti-peptídeos citrulinados, SSp = síndrome de Sjögren primária, AR = artrite reumatoide.

4.6 Locais de Sinovites e Tenossinovites ao US em Pacientes com SSp, Indivíduos Saudáveis e Pacientes com AR

O **Gráfico 9** mostra as frequências de indivíduos de cada grupo (SSp, controle saudável e AR) com sinovites e tenossinovites observadas ao US em diferentes locais das mãos e punhos. A frequência de pacientes com SSp e sinovites na 1ª, 4ª e 5ª MCF(s) à direita, radiocárpica, intercárpica e 2ª MCF à esquerda foi maior do que no grupo saudável ($p < 0,05$) (**Gráfico 9: a e b**). A frequência de pacientes com SSp e tenossinovite no 6º compartimento extensor do carpo e dos tendões flexores na área dos dedos (em ambos os lados) foi maior do que no grupo saudável ($p < 0,05$) (**Gráfico 9: c e d**). Em relação ao grupo SSp vs. AR, a frequência de pacientes com sinovite ($p < 0,05$) e tenossinovite ($p < 0,05$) foi menor no primeiro grupo para a maioria dos locais (**Gráfico 9: a, b, c e d**).

Gráfico 9 - Locais de Sinovites e Tenossinovites ao US



SSp = síndrome de Sjögren primária, AR= artrite reumatoide, MCFs = articulações metacarpofalângicas, IFPs = articulações interfalângicas proximais, IFDs = articulações interfalângicas distais, CE = compartimento extensor. * p < 0,05 (SSp vs. controles). * p < 0,05 (SSp vs. AR).

4.7 Associações entre Características Clínicas/Sorológicas e Sinovites/Tenossinovites Observadas ao US nos Pacientes com SSp

Conforme mostrado na **Tabela 4**, os pacientes com SSp com sinovite ao US apresentaram idade média mais alta ($p = 0,032$) e maiores valores de ESSDAI ($p = 0,005$) do que aqueles sem sinovite. A análise de regressão multivariada mostrou que a idade ($p = 0,035$) e os valores de ESSDAI ($p = 0,005$) foram independentemente associados à presença de sinovite ao US nos pacientes com SSp. Em relação à presença de tenossinovite ao US (**Tabela 4**), os pacientes com SSp com esse achado apresentaram maior idade média ($p = 0,018$) e valores de ESSDAI ($p = 0,012$) comparativamente aos sem tenossinovite. A idade ($p = 0,019$) e os valores do ESSDAI ($p = 0,017$) foram independentemente associados à presença de tenossinovite ao US nos pacientes com SSp na análise de regressão multivariada.

Tabela 4 - Análise comparativa dos pacientes com SSp, com vs. sem sinovites e com vs. sem tenossinovites ao US.

	SSp com Sinovites n = 52	SSp sem Sinovites n = 45	p	SSp com Tenossinovites n = 35	SSp sem Tenossinovites n = 62	p
Idade (anos)	53,2±10,5	48,5±11,3	0,032 ^a	54,5±9,9	49,0±11,3	0,018 ^b
Etnia						
Branco	34 (65,4)	32 (71,1)	0,525	27 (77,2)	39 (62,9)	0,239
Afrodescendentes	17 (32,7)	11 (24,5)		8 (22,8)	20 (32,3)	
Asiáticos	1 (1,9)	2 (4,4)		0	3 (4,8)	
Sexo feminino	49 (94,2)	43 (95,5)	1,000	34 (97,2)	58 (93,5)	0,651
Duração de doença (anos)	10,8±5,9	9,6±5,1	0,377	10,5±6,1	10,1±5,3	0,949
ESSDAI	8,6±6,8	5,1±4,8	0,005 ^a	9,0±6,9	5,8±5,5	0,012 ^b
Tabagismo	2 (3,8)	2 (4,4)	1,000	1 (2,9)	3 (4,8)	1,000
Frequência de ACPAS:						
Anti-CCP	9 (17,3)	7 (15,6)	0,817	6 (17,2)	10 (16,1)	0,897
Anti-CCP ≥ 3 xs <i>cut-off</i>	5/9 (55,6)	3/7 (42,9)	0,999	4/6 (66,7)	4/10 (40,0)	0,608
Anti-MCV	17 (32,7)	13 (28,9)	0,686	13 (37,2)	17 (27,4)	0,320
Anti-MCV ≥ 3 xs <i>cut-off</i>	10/17 (58,8)	4/13 (30,8)	0,247	6/13 (46,2)	8/17 (47,1)	1,000
FR IgM	31 (59,6)	31 (68,9)	0,462	23 (65,7)	39 (62,9)	0,738
FR IgM ≥ 3 xs <i>cut-off</i>	22/31 (70,9)	22/31 (70,9)	1,000	15/23 (65,2)	29/39 (74,4)	0,442
Anti-Ro/SS-A	47 (90,4)	41 (91,1)	1,000	33 (94,3)	55 (88,7)	0,481
Anti-La/SS-B	29 (55,8)	32 (71,1)	0,177	21 (60,0)	40 (64,5)	0,823

SSp = síndrome de Sjögren primária, US = ultrassom de alta resolução de mãos e punhos, EVA = escala visual analógica, ESSDAI = *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*, ACPAS = anticorpos antipeptídeos citrulinados, FR = fator reumatoide. Os dados são expressos em n (%) ou média ± desvio padrão.

^a análise de regressão multivariada mostrou que a idade ($p = 0,035$) e os valores do ESSDAI ($p = 0,005$) foram independentemente associadas à presença de sinovite ao US nos pacientes com SSp.

^b A análise de regressão multivariada mostrou que a idade ($p = 0,019$) e os valores do ESSDAI ($p = 0,017$) foram independentemente associados à presença de tenossinovite ao US nos pacientes com SSp.

4.8 Análise de Correlação das Características Clínicas e Valores de ESSDAI com os Achados ao US (Sinovite e Tenossinovite)

A análise de correlação mostrou que o número de articulações dolorosas nas mãos e punhos apresentou correlações moderadas com os achados ao US [números de sinovites ($r = 0,510$, $p < 0,001$), sinovites com PD positivo ($r = 0,396$, $p < 0,001$) e tenossinovites ($r = 0,411$, $p < 0,001$)]. O número de articulações edemaciadas nas mãos e punhos também teve uma forte correlação com o número de sinovites ao US ($r = 0,740$, $p < 0,001$), bem como correlações moderadas com os números de sinovites com PD positivo ($r = 0,548$, $p < 0,001$) e tenossinovites ($r = 0,504$, $p < 0,001$). Os valores do ESSDAI também apresentaram correlações moderadas com os números de sinovites ($r = 0,332$, $p = 0,001$) e tenossinovites ao US ($r = 0,371$, $p < 0,001$).

Correlações entre os números de sinovites e tenossinovites ao US com cada domínio do ESSDAI também foram avaliadas. Correlações significativas foram observadas entre o número de sinovites com o domínio articular ($r = 0,546$, $p < 0,001$), domínio glandular ($r = 0,252$, $p = 0,013$) e domínio de linfadenopatia ($r = 0,216$, $p = 0,034$). Quanto ao número de tenossinovites, correlações significativas foram observadas com os domínios articular ($r = 0,496$, $p < 0,001$) e pulmonar ($r = 0,416$, $p < 0,001$).

4.9 Sinovite e Tenossinovite ao US em Pacientes com SSp com EF Normal

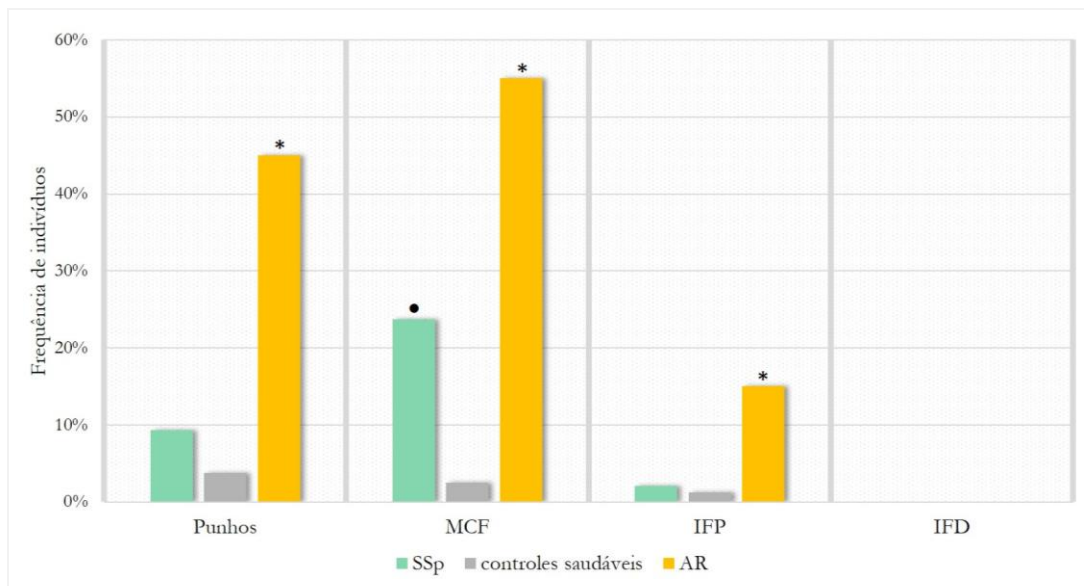
É importante que 15 dos 97 pacientes com SSp (15,5%) apresentaram articulações dolorosas nas mãos e punhos na ausência de edema articular no EF. Desses pacientes, 8/15 (53,3%) apresentaram sinovite e/ou tenossinovite ao US, 6/15 (40%) sinovite, 3/15 (20%) tenossinovite e 1/15 (6,7%) os dois achados.

4.10 Análise Comparativa do US e Raio X para Detecção de Erosões em Pacientes com SSp

O US detectou 9,3 vezes mais erosões nas mãos e punhos do que o raio X (OR 9,3, 95% CI 1,74-49,80; $p = 0,007$) nos pacientes com SSp. O número de erosões observadas ao US também foi maior que ao raio X ($0,51 \pm 1,02$ vs. $0,13 \pm 0,43$, $p = 0,030$), respectivamente.

4.11 Locais de Erosões ao US em Pacientes com SSp, Indivíduos Saudáveis e Pacientes com AR

O local mais frequente de erosões ao US em pacientes com SSp foram as articulações MCFs (23/97 pacientes, 23,7%), seguidas pelos punhos (9/97, 9,3%) e IFPs (2/97, 2,1%). A frequência de indivíduos com erosões ao US nas articulações MCFs foi maior no grupo SSp (23,7%) do que nos indivíduos saudáveis (2,5%) ($p < 0,001$). A frequência de erosões nos três locais foi menor nos pacientes com SSp do que naqueles com AR: MCFs (23,7% vs. 55%, $p = 0,005$), punhos (9,3% vs. 45%, $p < 0,001$) e IFPs (2,1% vs. 15 %, $p = 0,035$) (**Gráfico 10**).

Gráfico 10 - Sítios de erosões ao US.

SSp = síndrome de Sjögren primária, AR = artrite reumatoide, US = ultrassom de alta resolução de mãos e pulsos, MCFs = articulações metacarpofalângicas, IFPs = articulações interfalângicas proximais, IFDs = articulações interfalângicas distais.

• $p < 0,05$ (SSp vs. controles). * $p < 0,05$ (SSp vs. AR).

4.12 Associações entre Características Clínicas/Sorológicas e Erosões Observadas ao US em Pacientes com SSp

Conforme mostrado na **Tabela 5**, a maioria dos pacientes com SSp com erosões ao US (22/27, 81,5%) apresentava anti-CCP negativo. No entanto, a análise de regressão multivariada mostrou que o anti-CCP positivo (≥ 3 xs o valor de corte) estava independentemente associado à presença de erosões ao US ($p = 0,004$) (**Tabela 5**). Além disso, a análise de regressão multivariada com ajustes para idade, sexo, raça, tabagismo, duração da doença e valores do ESSDAI mostrou que idade ($p \leq 0,007$), duração da doença ($p \leq 0,05$), concentrações séricas de anti-CCP ($p = 0,015$) e de FR IgM ($p < 0,001$) foram variáveis independentemente associadas ao número de erosões ao US em pacientes com SSp, mas não os níveis séricos de anti-MCV ($p = 0,161$), anti-Ro/SS-A ($p = 0,127$) ou anti-La/SS-B ($p = 0,299$).

Tabela 5 - Análise comparativa dos pacientes com SSp com e sem erosões ao US.

	SSp com Erosões n = 27	SSp sem Erosões n = 70	P
Idade (anos)	57,0±9,1	49,3±11,3	0,012 ^a
Etnia			
Branco	17 (62,9)	49 (70,0)	0,403
Afrodescendentes	10 (37,3)	18 (25,7)	
Asiáticos	0	3 (4,3)	
Sexo feminino	27 (100)	65 (92,8)	0,317
Duração de doença (anos)	10,8±5,9	10,0±5,5	0,631
ESSDAI	7,2±6,5	6,3±5,3	0,533
Tabagismo	1 (3,7)	3 (4,3)	1,000
Frequência de ACPAS:			
Anti-CCP	5 (18,5)	11 (15,7)	0,765
Anti-CCP ≥ 3 xs <i>cut-off</i>	5/5 (100)	3/11 (27,3)	0,026 ^a
Anti-MCV	10 (37)	20 (28,6)	0,571
Anti-MCV ≥ 3 xs <i>cut-off</i>	6/10 (60,0)	8/20 (40,0)	0,442
FR IgM	16 (59,3)	46 (65,7)	0,718
IgM FR ≥ 3 xs <i>cut-off</i>	12/16 (75,0)	32/46 (69,6)	0,800
Anti-Ro/SS-A	22 (81,5)	66 (94,3)	0,110
Anti-La/SS-B	15 (55,6)	46 (65,7)	0,488

SSp = síndrome de Sjögren primária, US = ultrassom de alta resolução de mãos e punhos, ESSDAI = *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*, ACPAS = anticorpos anti-peptídeos citrulinados, FR = fator reumatoide. Os dados são expressos em n (%) ou média ± desvio padrão.

^a A análise de regressão multivariada mostrou que o ponto de corte anti-CCP3 > 3x padrão (p = 0,004) foi independentemente associado à presença de erosões ao US nos pacientes com SSp.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo amplia as evidências sobre a relevância clínica do US de alta resolução das mãos e punhos na SSp. De fato, foram identificadas ao US frequências elevadas de sinovite grau 3, tenossinovites e erosões nos pacientes com SSp em comparação aos controles pareados por idade e raça. Além disso, os números de sinovites e tenossinovites se correlacionaram com os valores do ESSDAI. A maioria dos pacientes com SSp com erosões ao US apresentou anti-CCP negativo. No entanto, a identificação de uma associação entre erosões ao US e o anti-CCP (em altos títulos) na SSp possivelmente caracteriza um subgrupo de pacientes com dano articular mais grave. Esses achados, considerados em conjunto, sugerem que o US é um método útil para avaliar o envolvimento articular na SSp. Além disso, a sinovite PD positivo e as erosões moderadas/grandes foram características distintas da AR em comparação com a SSp.

Esse estudo tem a vantagem de excluir o diagnóstico de AR nos pacientes com SSp, aplicando-se os critérios de classificação do ACR para AR (1987) [24], que são mais específicos que os critérios de classificação do ACR/ EULAR para AR (2010) [33]. Esse importante critério de exclusão não foi observado em estudos anteriores e pode ter dificultado a interpretação de seus achados [18-21], uma vez que a SS frequentemente se sobrepõe à AR [5] ou a “mimetiza” [34]. Além disso, a idade, gênero e etnia comparáveis entre os grupos de casos e controles são muito relevantes, pois esses parâmetros podem ter um impacto na

expressão clínica da SSp e da AR. Grupos não balanceados poderiam influenciar a frequência dos achados ultrassonográficos. De fato, um grande estudo americano e europeu com ressonância magnética (RM) mostrou que pacientes com AR com idade avançada apresentam lesão articular mais grave [35]. Posteriormente, observou-se que os controles saudáveis assintomáticos idosos também apresentam frequências mais altas de sinovite e erosões à RM [36]. A etnia [37,38] e o gênero [39] também podem influenciar o fenótipo dos pacientes com SSp. Além disso, relatou-se que os pacientes brancos com AR apresentam menor grau de incapacidade funcional e DAS28 menor do que os pacientes afro-americanos e hispânicos [40]. Portanto, o desenho rigoroso do presente estudo proporcionou uma oportunidade única de realizar uma caracterização ultrassonográfica mais precisa e abrangente do envolvimento articular na SSp, paralelamente à análise clínica, radiográfica e de autoanticorpos.

As articulações dolorosas e a artrite são frequentes nos pacientes com SSp e as frequências observadas na população do presente estudo foram superiores às descritas por Fauchais *et al.* [3] (72,2% vs. 45% e 46,4% vs. 19%, respectivamente). Uma explicação possível para tal achado é que os pacientes do presente estudo são de um centro de referência terciário, o que configura uma limitação do mesmo. É importante notar que o envolvimento das mãos e punhos ocorreu em aproximadamente metade dos pacientes com SSp ao EF, um padrão distinto do observado para AR, em que quase todos os pacientes têm envolvimento de mãos/ punhos [41].

Relatos anteriores de que o achado ultrassonográfico mais comum na SSp é a sinovite foram confirmados [18-21], ressaltando que a presença/ número de sinovites ao US nesses trabalhos não foi diferente dos controles saudáveis [18, 20]. Esse achado pode ser parcialmente explicado pela maior frequência de inflamação articular observada em controles assintomáticos idosos [36]. Além disso, a ocorrência comum de sinovite de grau 1 em indivíduos saudáveis também pode ter influenciado esse achado, uma vez que tal alteração já foi descrita na população em geral [42]. De fato, a sinovite ao ultrassom foi observada em 48% dos 207 indivíduos saudáveis, predominantemente de grau 1, e esse achado foi mais frequente com o aumento da idade [42]. Por outro lado, o presente estudo fornece um novo achado de uma frequência significativamente mais alta de sinovite de grau 3 em pacientes com SSp do que em indivíduos saudáveis. Estudos anteriores com menor número de pacientes e controles falharam em demonstrar essa diferença significativa [18, 20]. É importante ressaltar que o sinal de PD na sinovite foi uma característica marcante na diferenciação entre SSp e AR, com forte predominância no segundo grupo, fato também sugerido por Amezcua-Guerra *et al.* [20].

O presente estudo demonstrou frequências significativamente mais altas de tenossinovites nos pacientes com SSp do que nos indivíduos saudáveis. Essa nova observação sugere que o US pode ser uma ferramenta útil na avaliação do envolvimento das articulações na SSp, pois é capaz de detectar mais precisamente a doença tendínea. Além disso, foi observado que as tenossinovites se correlacionaram com as articulações dolorosas ao EF e, portanto, podem ser uma causa subclínica de dor musculoesquelética na SSp. Apoiando essa noção,

encontrou-se que 15,5% dos pacientes com SSp apresentavam articulações dolorosas nas mãos e punhos na ausência de edema articular ao EF e, destes, 53,3% apresentavam sinovite e/ou tenossinovite ao US, 40% sinovite, 20% tenossinovite e 6,7% ambas as afecções.

Em uma pequena amostra de 23 pacientes com SSp sem artrite, não foi observada correlação entre os achados ao US e o ESSDAI [43]. Por outro lado, o presente estudo, incluindo pacientes com e sem envolvimento articular, identificou uma correlação moderada significativa entre sinovite/ tenossinovite ao US e ESSDAI, reforçando a possível contribuição desse método para a prática clínica.

Apoiando essa noção, o US detectou mais erosões que a radiografia simples, um achado demonstrado anteriormente para a AR [17]. Um novo achado do presente estudo é a observação de que erosões moderadas/ grandes ao US parecem ser importantes para a distinção entre SSp e AR, com frequência muito menor no primeiro grupo.

Compatível com o EF, a frequência e o número de sinovites no US foram menores nos pacientes com SSp do que naqueles com AR. Em relação à localização das sinovites ao US, o presente estudo identificou um padrão semelhante entre SSp e AR, com predomínio das articulações metacarpofalângicas, radiocarpais e intercarpais, embora mais frequentes no segundo grupo. Da mesma forma, os principais locais de tenossinovite foram o VI compartimento extensor do punho e os flexores dos dedos no punho nos dois grupos. Por outro lado, o local predominante de erosões nos pacientes com SSp foram as MCFs, enquanto na AR, os punhos e as MCFs foram igualmente afetados.

Embora a maioria dos pacientes com SSp com erosões ao US apresentasse anti-CCP negativo, a presença e o número de erosões foram associados a altos níveis séricos de anti-CCP. Esse achado parece caracterizar um subgrupo de pacientes com SSp com um mecanismo subjacente mais grave de dano articular. Reforçando essa hipótese, esse anticorpo é um biomarcador para artrite erosiva no lúpus eritematoso sistêmico [44]. No entanto, uma limitação do presente estudo é o seu desenho transversal, que nos impossibilita avaliar a progressão para AR. O anti-CCP positivo já foi determinado como um fator de risco para o desenvolvimento de AR em uma recente coorte retrospectiva de pacientes com SSp [15] e em uma recente metanálise de ACPAs na SSp [45].

6 CONCLUSÕES

O ultrassom na SSp identificou frequências significativas de sinovite grau 3, tenossinovite e erosões. Os números de sinovites e tenossinovites foram correlacionados com os valores do ESSDAI. A associação entre erosões ao US e anti-CCP (altos títulos) na SSp possivelmente identifica um subgrupo com artrite grave. Além disso, sinovite *Power Doppler* positiva e erosões moderadas/ grandes foram características distintas da AR em comparação com a SSp. Esses achados sugerem que o US é um método útil para avaliar o envolvimento articular na SSp.

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (ANEXO 1)**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: **SEXO:** M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: **Nº:** **APTº:**

BAIRRO: **CIDADE:**

CEP: **TELEFONE:** (.....) (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: **SEXO:** M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: **Nº:** **APTº:**

BAIRRO: **CIDADE:**

CEP: **TELEFONE:** (.....) (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: *AVALIAÇÃO DOS ANTICORPOS DIRIGIDOS A PEPTÍDEOS CITRULINADOS NA SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA: RELEVÂNCIA NAS DIFERENTES APRESENTAÇÕES CLÍNICAS E ATIVIDADE DE DOENÇA*

2a) PESQUISADOR: *Dra. Sandra Gofinet Pasoto (Pesquisador Principal)*
CARGO/ FUNÇÃO: *Médica Assistente* **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº:** 69244
UNIDADE DO HCFMUSP: *Disciplina de Reumatologia (Instituto Central - Prédio dos Ambulatórios)*

2b) PESQUISADOR: *Dra. Lissiane Karine Noronha Guedes*
CARGO/ FUNÇÃO: *Médico Assistente* **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº:** 97430
UNIDADE DO HCFMUSP: *Disciplina de Reumatologia (Instituto Central - Prédio dos Ambulatórios)*

2c) PESQUISADOR: *Dra. Karina Rossi Bonfiglioli*
CARGO/ FUNÇÃO: *Médico Assistente* **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº:** 120994
UNIDADE DO HCFMUSP: *Disciplina de Reumatologia (Instituto Central - Prédio dos Ambulatórios)*

2d) PESQUISADOR: *Profa. Dra. Eloisa Bonfa*
CARGO/ FUNÇÃO: *Titular da Disciplina de Reumatologia* **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº:** 42708
UNIDADE DO HCFMUSP: *Disciplina de Reumatologia*

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO **RISCO MÉDIO**
RISCO BAIXO **RISCO MAIOR**

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: *Dois anos*

PROPÓSITO DO ESTUDO: A síndrome de Sjögren primária (SSp) é uma doença que afeta principalmente as glândulas produtoras de lágrimas e saliva, causando olho e boca secos. Mas, outros órgãos podem ser acometidos, principalmente as juntas. O organismo do doente produz autoanticorpos, que são substâncias que circulam no sangue e “atacam” as células do próprio paciente, afetando seus órgãos. Em nossa pesquisa, queremos estudar os autoanticorpos que “atacam as juntas”. Estes autoanticorpos também podem aparecer em outra doença que afeta as juntas, chamada artrite reumatoide.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Participarão deste estudo pacientes que desejem participar do mesmo e também voluntários saudáveis, para compararmos os resultados dos exames dos pacientes com os dos voluntários saudáveis.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Você não poderá participar deste estudo, se não puder entender os procedimentos relacionados ao mesmo.

PROCEDIMENTOS A SEGUIR: Sua participação consistirá em permitir: a leitura do seu prontuário médico, realização de uma entrevista, exame físico e extração de 30 mililitros de sangue (para analisar vários autoanticorpos). O Sr.(a) também fará o exame de ultra-som das juntas. Quem faz este exame é um médico, que passa um gel na pele das mãos e, depois, passa um aparelho parecido com um “microfone”, que é capaz de “ver” se você tem algum tipo de “inflamação” nas juntas.

RISCOS E DESCONFORTOS: Podem ocorrer desconfortos produzidos pela extração de sangue, como formação de um hematoma (“coágulo no local da extração”), sangramento, dor e tontura. Serão tomadas precauções, para evitar estes desconfortos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/ SAÍDA DO ESTUDO: Você é livre para participar ou não, ou para deixar o estudo a qualquer momento, sem que exista qualquer prejuízo ao seu seguimento médico. Se você decidir participar, deve assinar o consentimento informado e guardar uma via do mesmo.

BENEFÍCIOS: O Sr.(a) não obterá nenhum benefício pessoal dos exames que serão feitos, pois é provável que os resultados não sirvam para alterar o seu tratamento. Estes resultados lhe serão comunicados e devidamente explicados. Mas, eles poderão servir mais à sociedade, contribuindo para um maior conhecimento sobre a SSp.

CONFIDENCIALIDADE: A confidencialidade é garantida, com exceção de que um Comitê de Ética, representantes do Ministério da Saúde, ou outras pessoas autorizadas pela lei julguem a necessidade de rever a lista de dados deste estudo, que lhe identifica por seu nome, como a declaração de consentimento assinada pelo Sr.(a), que serão guardados pelo médico pesquisador. Os resultados deste estudo poderão ser apresentados em congressos ou em publicações científicas, mas sua identidade não será revelada nestas apresentações.

INTERESSES COMERCIAIS: O estudo será gratuito. Devido ao fato de que não existem interesses financeiros, não se espera que o Sr.(a), nem os pesquisadores recebam pagamento algum por permitir participar da pesquisa.

MAIS INFORMAÇÃO: Este consentimento foi aprovado pelo Comitê de Ética/ Ensino e Pesquisa de sua instituição. Se o Sr.(a) tiver perguntas adicionais referentes à pesquisa, por favor, entre em contato com: Dra. Sandra G. Pasoto/ Dra. Lissiane K. N. Guedes/ Dra. Karina R. Bonfiglioli/ Profa. Dra. Eloisa Bonfa, Endereço: Faculdade de Medicina da USP (Secretaria da Disciplina de Reumatologia), Av. Dr. Arnaldo, Nº 455, Bairro: Cerqueira César, CEP: 01246-903, telefones: 3061-7492/ 3061-7490 (Secretaria da Disciplina de Reumatologia), 3069-6105 (Ambulatório de Reumatologia do HCFMUSP), email: reumato@usp.br.

- Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnnet.usp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo *AVALIAÇÃO DOS ANTICORPOS DIRIGIDOS A PEPTÍDEOS CITRULINADOS NA SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA: RELEVÂNCIA NAS DIFERENTES APRESENTAÇÕES CLÍNICAS E ATIVIDADE DE DOENÇA*.

Eu discuti com a **Dra. Sandra Gofinet Pasoto** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/ representante legal Data: ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data: ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data: ____ / ____ / ____

Anexo B - Aprovação Ética

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - HCFMUSP

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO DOS ANTICORPOS DIRIGIDOS A PEPTÍDEOS CITRULINADOS NA SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA: RELEVÂNCIA NAS DIFERENTES APRESENTAÇÕES CLÍNICAS E ATIVIDADE DE DOENÇA

Área Temática:

Pesquisador: Sandra Gofinet Pasoto

Versão: 1

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP **CAAE:** 05204912.7.0000.0068

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 79435

Data da Relatoria: 08/08/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional transversal que visa avaliar a frequência dos anticorpos anti-CCP, anti-MCV, anti-Sa e antifilagrina em pacientes com Síndrome de Sjögren primária, comparativamente a indivíduos normais pareados para sexo, idade e raça, e a um grupo de pacientes com artrite reumatóide. Os autores verificarão possíveis associações com os acometimentos sistêmicos da doença, com o score de atividade da doença - EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) e com a presença de sinovite, tenossinovite, roturas tendíneas e erosões articulares de mãos e punhos, detectadas através da ultrassonografia de alta resolução. Os níveis séricos de anti-CCP, anti-MCV e anti-Sa serão determinados pela técnica de ELISA e o anticorpo antifilagrina será pesquisado por imunofluorescência indireta. Serão ainda avaliados os anticorpos antinucleares (FAN), anti-Ro (SS-A)/ La (SS-B), anti-alfa-fodrina e crioglobulinas.

Objetivo da Pesquisa:

avaliar a frequência dos anticorpos anti-CCP, anti-MCV, anti-Sa e antifilagrina em pacientes com Síndrome de Sjögren primária, comparativamente a indivíduos normais pareados para sexo, idade e raça, e a um grupo de pacientes com artrite reumatóide. Verificar possíveis associações com os acometimentos sistêmicos da doença, com o score de atividade da doença - EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) e com a presença de sinovite, tenossinovite, roturas tendíneas e erosões articulares de mãos e punhos, detectadas através da ultrassonografia de alta resolução.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos da pesquisa são mínimos e permitirá a melhor compreensão dos fatores relacionados ao seu diagnóstico diferencial, em especial com a artrite reumatóide.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é inovador e relevante. O projeto de pesquisa está muito bem elaborado e escrito. Os resultados permitirão a melhor compreensão da doença e do diagnóstico diferencial com a artrite reumatóide.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE é claro e está bem redigido.

Recomendações:

Aprovado

Anexo C - Protocolo Clínico**PROTOCOLO CLÍNICO****Data:**/...../.....**Nome:****RGHC:****Raça:****Sexo:** ()M ()F**Idade:** anos / **Data Nascimento:**/...../..... / **Profissão:****Fone:**/.....**Retorno:**/...../.....**DOENÇA****Tempo:** anos / **Data Início Sintomas:** mês: / ano: (síndrome sicca) / **Sorologia hepatite: B**
...../ C**Critérios:** Sintoma ocular**Outros:** Sintoma oral Critério objetivo ocular Critério objetivo oral Histológico **Notas:** Anti-Ro e/ou La

(*) DADOS OBTIDOS A PARTIR DA REVISÃO DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS.

SINAIS E SINTOMAS	PRÉVIOS		ATUAIS (até 3 meses)		OBSERVAÇÕES
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
Síndrome Sicca					Teste de Schirmer*:
Olho seco > 3 meses					Rosa Bengala*:
Úlcera de córnea					
Sensação de corpo estranho					
Necessidade de lágrima artificial					
Boca seca > 3 meses					Fluxo salivar*:
					Sialografia*:
					Cintilografia*:
Aumento de glândulas salivares					Glândula:
					Tamanho à palpação: cm
					Biópsia*:
Necessidade de ingestão de líquido para alimentação					
Pele seca					
Vaginite sicca					
Sintomas Constitucionais					
Febre					T=°C (sem causas infecciosas)
Perda ponderal					% de perda= / Δt= meses
Fadiga					
Linfadeno e Visceromegalias					
Adenomegalias					Cadeias acometidas:
Hepatomegalia					Tamanho à palpação: cm
Esplenomegalia				
Musculoesquelético					
Artrites (edema)					Vide esquema das articulações
Artralgias					Vide esquema das articulações
Rigidez matinal ≥ 30 min					
Deformidades				
Nódulos de Heberden					
Nódulos de Bouchard					
Crepitação em joelhos					
Mialgias difusas					
Tender points					Nº:
Fraqueza muscular					Grau: ... / CPK*: / /
Cutâneo					
Vasculite				
				
Fenômeno de Raynaud					
Livedo reticular					
Fotossensibilidade (sem melhora 1 h à sombra)					
Úlceras de mucosa					
Alopecia (com “falhas”)					
Outros				

continua

continuação

SINAIS E SINTOMAS	PRÉVIOS		ATUAIS (até 3 meses)		OBSERVAÇÕES
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
Respiratório				 (excluídas causas infecciosas)
Tosse (≥ 4 semanas)					
Dispneia					Esforços: ()Grandes ()Médios ()Pequenos ()Repouso ()Decúbito Tempo:
Dor torácica tipo pleurítica					
Antecedente de derrame pleural					
RX tórax*/...../.....				
TC tórax cortes finos*/...../.....				
Prova função pulmonar*/...../.....				
Outros				
Cardiovascular					
Pericardite					
Hipertensão arterial sistêmica					PA= X mmHg
Edema de membros inferiores				
Angina					
Antecedente de infarto					
Renal					
Litíase renal					
Proteinúria*/...../.....					
Hematuria*/...../.....					
Cilindrúria*/...../.....					
pH urina*/ Acidose*/...../.....					
↓ da função renal*/...../.....					U e Cr*: mg/dL
Sistema Nervoso					
Parestesias				
Paresias				
ENMG*/...../.....				
TC ou RNM de crânio*/...../.....				
Vasculite de SNC					
Acometimento de par craniano				
Neurite óptica					
Esclerose múltipla símile					
Enxaqueca					
Acidente cérebro-vascular				
Convulsões					
Coréia					
Mielite transversa					
Outros				

continua

continuação

SINAIS E SINTOMAS	PRÉVIOS		ATUAIS (até 3 meses)		OBSERVAÇÕES
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
Gastrointestinal					
Disfagia					
Dispepsia					
Diarréia crônica (≥ 21 dias)					
Constipação intestinal					Sempre foi assim? ()S ()N
Antecedentes de: gastrite					
Doença do refluxo gastroesofágico ou sensação de refluxo					
Cirrose biliar primária					
Hepatite autoimune					
Doença celíaca					
↑ TGO/ TGP/ GGT/ FA*// (sem drogas hepatotóxicas)				
Hematológico					
Anemia*//					Hb*: g/dL
Leucopenia*//					Leucócitos*:/mm ³
Linfopenia*//					Linfócitos*:/mm ³
Plaquetopenia*//					Plaquetas*:/mm ³
Linfoma				
Eventos tromboembólicos				
TTPA alargado*//					
Outros				
Endocrinológico					
Diabetes mellitus					Peso: kg Altura: m IMC:
Hipotireoidismo					
Hipertireoidismo					
Insuficiência adrenal					
Dislipidemia				
Amenorréia (> 3 ciclos)					
Menopausa					Idade: anos
Outros				
Antecedentes Obstétricos					
G/ P/ A					N:/ Δt gestação: semanas
Abortamentos					
Perdas fetais					N:/ Δt gestação: semanas
Partos prematuros					N:/ Δt gestação: semanas
Pré-eclâmpsia					
Eclâmpsia					
Bloqueio cardíaco congênito					

continua

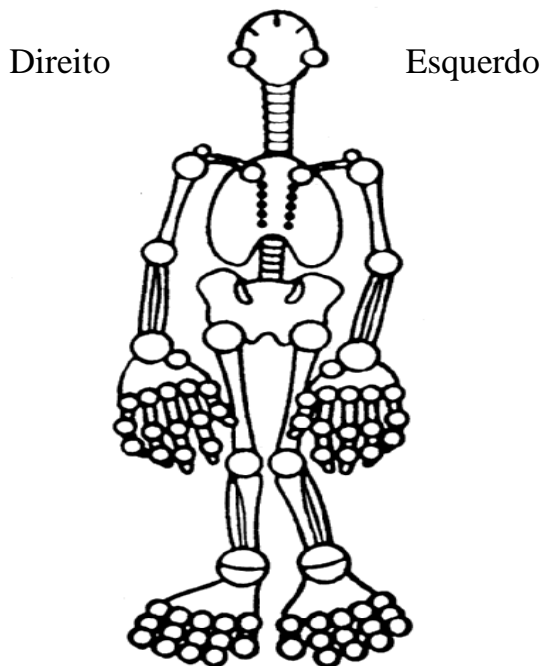
conclusão

SINAIS E SINTOMAS	PRÉVIOS		ATUAIS (até 3 meses)		OBSERVAÇÕES
	SIM	NÃO	SIM	NÃO	
Tratamentos					Dose atual: mg/dia
Prednisona					Uso há: anos ()/ meses ()
Pulso de corticóide					
Cloroquina					
Methotrexate					Dose atual: mg/semana Uso há: anos ()/ meses ()
Leflunomide					Dose atual: mg/dia Uso há: anos ()/ meses ()
Azatioprina					Dose atual: mg/dia Uso há: anos ()/ meses ()
Micofenolato mofetil					Dose atual: mg/dia Uso há: anos ()/ meses ()
Clorambucil					Dose atual: mg/dia Uso há: anos ()/ meses ()
Ciclofosfamida					Dose atual: mg/dia g-EV/mês Uso há: anos ()/ meses ()
Antidepressivos				
Outros:
.....				
.....				
.....				
.....				
.....				
Plugs em glândulas lacrimais					
Outros				
Anticoncepcionais				
Terapia de reposição hormonal					
Tabagismo					N cigarros/ dia: Tempo: anos Parou há: anos
Etilismo					
Sedentarismo (Caminhadas 3x/sem 20 min regulares)					
Outros:
.....				

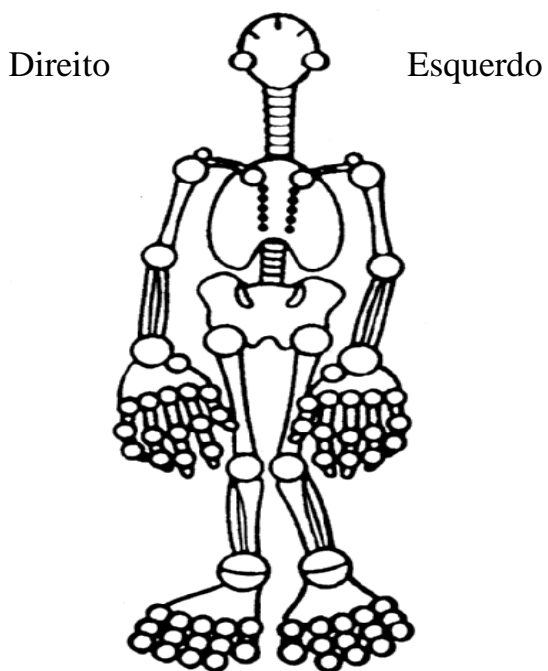
(*) DADOS OBTIDOS A PARTIR DA REVISÃO DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS.

ESQUEMA DAS ARTICULAÇÕES

No. articulações dolorosas:



No. articulações edemaciadas:



SÍNDROME DE SJÖGREN E CONTROLES - CONTAGEM ARTICULAR

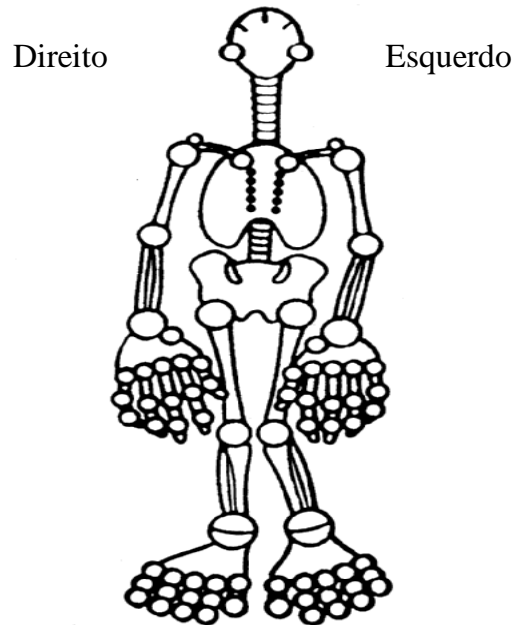
Data:/...../...../ **Nascimento:**/...../.....

Nome:

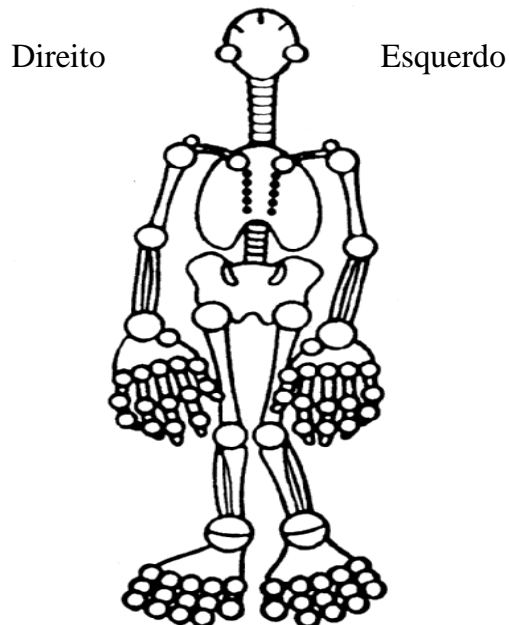
RGHC:

Tabagismo atual: ()S ()N/ **Tabagismo prévio:** ()S ()N/ **HAS:** ()S ()N/ **DM:** ()S ()N/ **Etilismo:** ()S ()N

No. articulações dolorosas:



No. articulações edemaciadas:



ANEXO D - Protocolo do Ultrassom

**PROTÓCOLO DE AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DE MÃOS EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE SJOGREN PRIMÁRIA COMPARADOS A
ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL E CONTROLES NORMAIS**

Data:

Nome:

Rghe: **Telefones:**

tempo 0: **tempo 1 (4-6 m):**

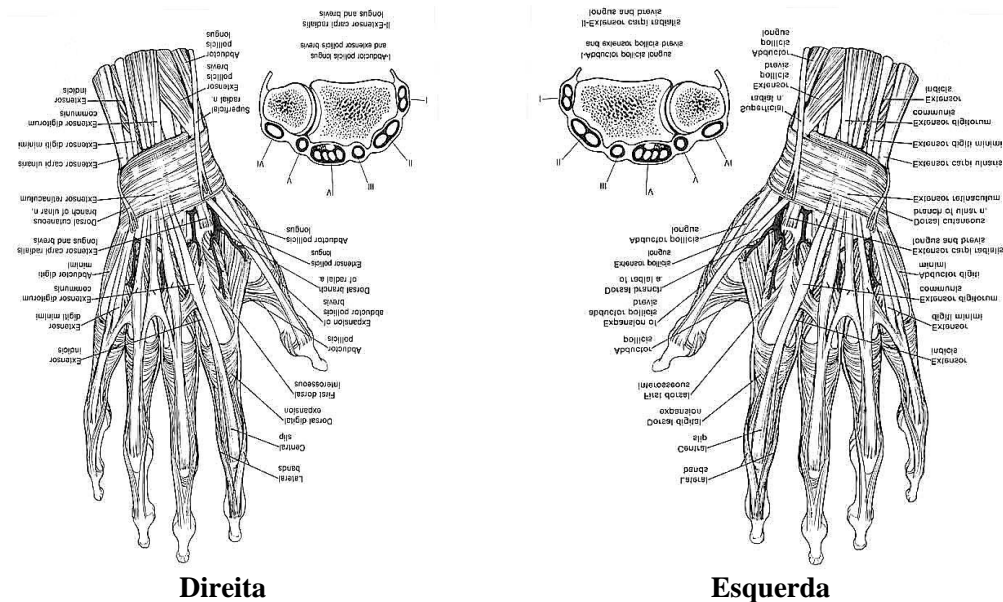
Doença: *SS primaria* *Controles* *AR inicial*

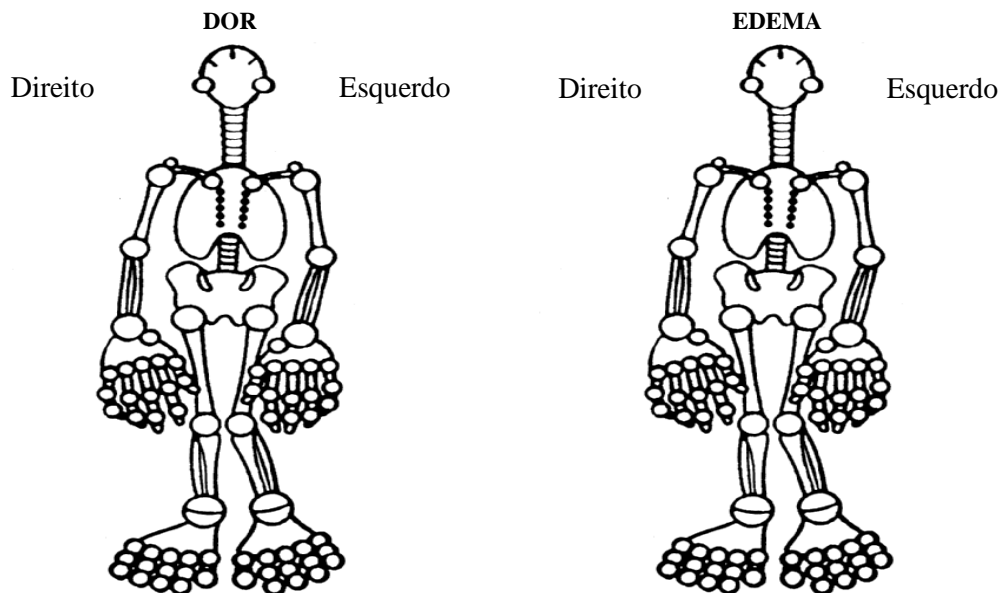
Tempo de doença: **meses**

Anamnese:

Sinais e sintomas em mãos, localização e tempo de duração dos mesmos:

- () artralgia () artrite () Jaccoud () edema ou puff hands ()
- vasculites () Raynaud () formigamentos () roturas tendíneas
- () deformidades articulares
- () lesões de pele/subcutâneo: espessamento, calcificações, tofos, necrose, psoríase, outros...



Contagem articular:

AGP 0	_____	100
AGM 0	_____	100
EVA 0	_____	10 dor

Anexo E - EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)

Domínio Constitucional Por favor, tenha atenção para não avaliar sintomas constitucionais não relacionados à doença (como febre de origem infecciosa, perda voluntária de peso).			Peso 3
Nenhuma Atividade	Ausência dos seguintes sintomas	0	Resultado
Baixa Atividade	Febre moderada ou intermitente (37,5-38,5°C)/ suores noturnos ou Perda de peso involuntária de 5 a 10% do peso corporal	1	
Moderada Atividade	Febre alta (> 38,5°C)/ suores noturnos Perda de peso involuntária de > 10% do peso corporal	2	
Domínio de Linfadenopatia			Peso 4
Nenhuma Atividade	Ausência das seguintes características	0	Resultado
Baixa Atividade	Linfadenomegalia \geq 1 cm em qualquer região ou \geq 2 cm na região inguinal	1	
Moderada Atividade	Linfadenomegalia \geq 2 cm em qualquer região ou \geq 3 cm na região inguinal ou Esplenomegalia (cl clinicamente palpável ou avaliada por exame de imagem)	2	
Alta Atividade	Doença proliferativa maligna das células B recente	3	
Domínio Glandular Por favor tenha atenção para não avaliar aumento do volume glandular não relacionado à doença (tais como, litíase ou infecção).			Peso 2
Nenhuma Atividade	Ausência de aumento glandular	0	Resultado
Baixa Atividade	Pequeno aumento glandular ¹ com: parótida aumentada (\leq 3 cm) ou aumento discreto submandibular ou lacrimal ¹	1	
Moderada Atividade	Aumento glandular maior com: parótida aumentada (> 3 cm) ou aumento importante submandibular ou lacrimal ¹	2	
¹ Distinção entre aumento discreto/importante do volume glandular submandibular/lacrimal fica a critério médico.			
Domínio Articular Por favor, tenha atenção para não avaliar envolvimento articular não relacionado à doença, como a osteoartrite.			Peso 2
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento articular ativo no momento	0	Resultado
Baixa Atividade	Artralgias nas mãos, punhos, tornozelos e pés acompanhados por rigidez matinal (> 30 min)	1	
Moderada Atividade	1 a 5 sinovites dentre as 28 ²	2	
Alta Atividade	\geq 6 sinovites dentre as 28 ²	3	
² As 28 articulações incluídas no cálculo do DAS28 (<i>Disease Activity Score 28</i>) são ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e joelhos.			

Domínio Cutâneo Por favor, tenha atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença.			Peso 3
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento cutâneo ativo no momento	0	Resultado
Baixa Atividade	Eritema multiforme	1	
Moderada Atividade	Vasculite cutânea limitada, incluindo vasculite urticariforme ³ , ou púrpura limitada aos pés e tornozelos ou lúpus cutâneo subagudo	2	
Alta Atividade	Vasculite cutânea difusa, incluindo vasculite urticariforme ³ , ou púrpura difusa ou úlceras relacionadas à vasculite	3	
³ Vasculite cutânea limitada envolve < 18% da área de superfície corporal; vasculite cutânea difusa envolve > 18%. Área de superfície corporal (ASC) é definida utilizando a regra dos nove (usado para avaliar a extensão de queimaduras), como vem a seguir: palma (excluindo os dedos)= 1% ASC, cada membro inferior= 18% ASC; cada membro superior= 9% ACS; tronco (frontal)= 18% ASC; tronco (dorsal)= 18% ASC.			
Domínio Respiratório Por favor, tenha atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença ou envolvimento respiratório não relacionado à doença (ex. cigarro).			Peso 5
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento pulmonar ativo no momento	0	Resultado
Baixa Atividade	Tosse persistente ou envolvimento brônquico sem nenhuma alteração radiológica ao raio X simples ou evidência de doença pulmonar intersticial ao RX simples ou TCAR, com: nenhuma dispnéia ou prova de função pulmonar normal	1	
Moderada Atividade	Envolvimento pulmonar moderadamente ativo, tal como doença pulmonar intersticial diagnosticada por TCAR com: dispnéia aos grandes esforços (NHYA II ou prova de função pulmonar alterada dentro dos seguintes parâmetros: 70% > DLCO ≥ 40% e/ou 80% > CVF ≥ 60%)	2	
Alta Atividade	Envolvimento pulmonar altamente ativo como doença pulmonar intersticial diagnosticada por TCAR com: dispnéia aos pequenos esforços ou ao repouso (NHYA III, IV) ou prova de função pulmonar alterada: DLCO < 40% e/ou CVF < 60%	3	
Para o diagnóstico da doença pulmonar intersticial, a TCAR (tomografia computadorizada de alta resolução) ou radiografia simples são necessárias e devem ter sido realizadas nos últimos dois anos. NYHA (classificação funcional da <i>New York Heart Association</i>), DLCO (prova de difusão de dióxido de carbono), CVF (capacidade vital forçada).			

Domínio Renal Por favor, tenha atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença e envolvimento renal não relacionado à doença. Se a biópsia for feita, favor classificar a atividade baseada primeiramente nas características histológicas.			Peso 5
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento renal ativo no momento:- proteinúria < 0,5 g/dL, nenhuma hematuria, nenhuma leucocitúria, nenhuma acidose, proteinúria estável de longa duração devido ao dano/ sequela	0	Resultado
Baixa Atividade	Evidência de envolvimento específico da atividade renal limitada à: acidose tubular sem insuficiência renal ou envolvimento glomerular - com proteinúria (entre 0,5 e 1 g/dL) ou - sem hematuria ou insuficiência renal (TGF \geq 60 mL/min)	1	
Moderada Atividade	Moderada atividade renal: acidose tubular com insuficiência renal (TGF < 60 mL/min), envolvimento glomerular - com proteinúria entre 1 e 1,5 g/dL ou - sem hematuria ou insuficiência renal (TGF \geq 60 mL/min) ou evidência histológica de glomerulonefrite ou infiltração intersticial linfóide importante	2	
Alta Atividade	Alta atividade renal: envolvimento glomerular - com proteinúria > 1,5 g/dL - ou hematuria - ou insuficiência renal (TGF < 60 mL/min), ou evidência histológica de glomerulonefrite proliferativa ou crioglobulinemia relacionada ao envolvimento renal	3	
TGF- taxa de filtração glomerular calculada com a fórmula MDRD (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>).			
Domínio Muscular Por favor, tenha atenção para não avaliar envolvimento muscular não relacionado à doença, tal como fraqueza devido a corticosteroides.			Peso 6
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento muscular ativo no momento	0	Resultado
Baixa Atividade	Miosite levemente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: ausência de fraqueza e creatinoquinase alterada ($N^* < CK \leq 2N$)	1	
Moderada Atividade	Miosite moderadamente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: fraqueza (déficit máximo de 4/5); ou creatinoquinase elevada ($2N < CK \leq 4N$)	2	
Alta atividade	Miosite altamente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: fraqueza (déficit \leq 3/5) ou creatinoquinase elevada ($> 4N$)	3	
*N= normal (valor de referência); EMG= eletromiografia			

Domínio do Sistema Nervoso Periférico (SNP) Por favor, tenha atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade ou envolvimento do sistema nervoso periférico não relacionado à doença.			Peso 5
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento ativo do SNP no momento	0	Resultado
Baixa Atividade	Evidência de envolvimento ativo do SNP, como: - polineuropatia periférica axonal diagnosticada pelo ECN/ENMG - neuralgia do trigêmio (V nervo craniano)	1	
Moderada Atividade	Evidência de envolvimento moderadamente ativo do SNP, como: - neuropatia axonal motora e sensorial diagnosticada pelo ECN/ENMG, sem déficit motor - neuropatia sensorial pura com a presença de vasculite crioglobulinêmica - gangliopatia ⁴ com sintomas restritos à ataxia moderada - polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP) ⁵ com deficiência funcional moderada (sem déficit motor ou ataxia) - envolvimento do nervo craniano de origem periférica (exceto trigêmio- V)	2	
Alta Atividade	Evidência de envolvimento altamente ativo do SNP, como: - neuropatia axonal motora e sensorial diagnosticada pela ECN/ENMG com déficit motor $\leq 3/5$ - envolvimento do nervo periférico atribuído à vasculite (mononeurite múltipla) - ataxia severa atribuída à ganglionopatia ⁴ - polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP) ⁵ com deficiência funcional severa: déficit motor $\leq 3/5$ ou ataxia severa	3	
⁴ Deficiência sensorial pura com ataxia e deficiência difusa ou abolição do potencial sensitivo no ECN (estudo da condução nervosa). ⁵ Poliradiculoneuropatia com sintomas clínicos sugestivos (déficit sensoriomotor dos 4 membros, déficit motor proximal, arreflexia generalizada, sintomas sensoriais iniciais afetando membros superiores e/ou associado a envolvimento do nervo craniano), nível de proteína aumentado e/ou ECN anormal (latência distal motora prolongada, velocidade da condução nervosa reduzida, latência prolongada da onda F, bloqueio da condução e/ou dispersão temporal).			
Domínio do Sistema Nervoso Central (SNC) Por favor, tenha atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença ou envolvimento do sistema nervoso central não relacionado à doença.			Peso 5
Nenhuma Atividade	Ausência de envolvimento do SNC ativo no momento	0	Resultado
Moderada Atividade	Manifestações clínicas moderadamente ativas do SNC, como: - envolvimento de nervo craniano de origem central - neurite óptica - síndrome semelhante à esclerose múltipla com sintomas restritos à deficiência sensorial pura ou deficiência cognitiva comprovada	1	
Alta Atividade	Manifestações clínicas altamente ativas do SNC, como: - vasculite cerebral com acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório - convulsões - mielite transversa - meningite linfocítica - síndrome semelhante à esclerose múltipla com déficit motor	2	

Domínio Hematológico Por favor, tenha atenção levando em conta anemia, neutropenia e trombocitopenia, somente a citopenia autoimune deve ser considerada; não avaliar citopenia que não esteja relacionada à doença (tal como deficiência de vitamina ou de ferro, citopenia induzida por droga, como, por exemplo, linfocitopenia associada à ciclofosfamida).			Peso: 2
Nenhuma Atividade	Ausência de citopenia autoimune	0	Resultado
Baixa Atividade	Citopenia de origem autoimune com: - neutropenia ⁶ ($1000 < \text{neutrófilos} < 1500/\text{mm}^3$) - ou anemia ⁷ ($10 < \text{Hb} < 12 \text{ g/dL}$) - ou trombocitopenia ⁸ ($100.000 < \text{plaquetas} < 150.000/\text{mm}^3$) - ou linfopenia ($500 < \text{linfócitos} < 1000/\text{mm}^3$)	1	
Moderada Atividade	Citopenia de origem autoimune com: - neutropenia ⁶ ($500 \leq \text{neutrófilos} \leq 1000/\text{mm}^3$) - ou anemia ⁷ ($8 \leq \text{Hb} \leq 10 \text{ g/dL}$) - ou trombocitopenia ⁸ ($50.000 \leq \text{plaquetas} \leq 100.000/\text{mm}^3$) - ou linfopenia ($\leq 500/\text{mm}^3$)	2	
Alta Atividade	Citopenia de origem autoimune com: - neutropenia ⁶ ($\text{neutrófilos} < 500/\text{mm}^3$) - ou anemia ⁷ ($\text{Hb} < 8 \text{ g/dL}$) - ou trombocitopenia ⁸ ($\text{plaquetas} < 50.000/\text{mm}^3$)	3	
⁶ Neutropenia sem nenhuma etiologia conhecida. ⁷ Anemia com o teste de Coombs positivo e aumento na contagem de reticulócitos. ⁸ Trombocitopenia de origem periférica com nenhuma outra etiologia encontrada, ou em caso de dificuldades para a identificação de autoanticorpos antiplaquetas e/ou a presença de megacariócitos de aspirado de medula óssea e/ou anemia autoimune associada.			
Domínio Biológico			Peso 1
Nenhuma Atividade	Ausência de qualquer uma das seguintes alterações	0	Resultado
Baixa Atividade	- pico clonal - ou hipocomplementemia- C4 ou C3 baixos ou CH50 - ou hipergamaglobulinemia ou nível de IgG entre 16 e 20 g/L	1	
Moderada Atividade	- presença de crioglobulinemia - ou hipergamaglobulinemia ou nível alto de IgG > 20 g/L - ou início recente ⁹ de hipogamaglobulinemia ou diminuição recente de nível de IgG (< 5 g/L)	2	
⁹ Nos últimos 6 meses.			
SOMA TOTAL ESSDAI			
Referências:			
- Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1103-1109.			
- Serrano EV, Valim V, Miyamoto ST, Giovelli RA, Paganotti MG, Cadê NV. Transcultural adaptation of the "EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)" into Brazilian Portuguese. Rev Bras Reumatol 2013; 53: 483-493.			

8 REFERÊNCIAS

1. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 931-939.
2. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1983-1989.
3. 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; 49: 1164-1172.
4. Kamali S, Polat NG, Gul EKA, Ocal L, Aral O, Badur MKS, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome and Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 673-676.
5. Alani H, Henty JR, Thompson NL, Jury E, Ciurtin C. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2018; 47: 141-154.
6. Mathsson Alm L, Fountain DL, Cadwell KK, Madrigal AM, Gallo G, Poorafshar M. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide assays in diagnosing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 144-152.

7. Harich R, Roger C, Garnier L, Bienvenu J, Fabien N. Comparison of anti-CCP autoantibodies measurement by ELISA and a bead-based assay in a large patient cohort. *Clin Biochem* 2014; 47: 485-488.
8. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucoeur F, Goetz J, et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 114-117.
9. Goëb V1, Salle V, Duhaut P, Jouen F, Smail A, Ducroix JP, et al. Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2007; 148: 281-287.
10. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, Bonacci E, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjögren syndrome may be associated with non-erosive synovitis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R51.
11. Poulsom H, Charles PJ. Antibodies to citrullinated vimentin are a specific and sensitive marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 4-10.
12. Barcelos F, Abreu I, Patto JV, Trindade H, Teixeira A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in Sjögren's syndrome. *Acta Rheumatol Port* 2009; 34: 608-612.

13. Haga HJ, Andersen DT, Peen E. Prevalence of IgA class antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) in patients with primary Sjögren's syndrome, and its association to clinical manifestations. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 369-372.
14. Kim SM, Park E, Lee JH, Lee SH, Kim HR. The clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2012; 32: 3963-3967.
15. Ryu YS, Park SH, Lee J. Follow-up of primary Sjogren's syndrome patients presenting positive anti-cyclic citrullinated peptides antibody. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1443-1446.
16. ter Borg EJ, Kelder JC. Polyarthritis in primary Sjögren's syndrome represents a distinct subset with less pronounced B cell proliferation a Dutch cohort with long-term follow-up. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 649-655.
17. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, Mc Gonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2762-2770.
18. Riente L, Scirè CA, Delle Sedie A, Baldini C, Filippucci E, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXIII. Sonographic evaluation of hand joint involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 747-750.

19. Iagnocco A, Modesti M, Priori R, Alessandri C, Perella C, Takanen S, et al. Subclinical synovitis in primary Sjögren's syndrome: an ultrasonographic study. *Rheumatology* 2010; 49: 1153-1157.
20. Amezcua-Guerra LM, Hofmann F, Vargas A, Rodriguez-Henriquez P, Solano C, Hernández-Díaz C, et al. Joint involvement in primary Sjögren's syndrome: an ultrasound "target area approach to arthritis". *Biomed Res Int* 2013; 2013: 640265.
21. Fujimura T, Fujimoto T, Hara R, Shimmyo N, Kobata Y, Kido A, et al. Subclinical articular involvement in primary Sjögren's syndrome assessed by ultrasonography and its negative association with anti-centromere antibody. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 871-875.
22. Zayat AS, Ellegaard K, Conaghan PG, Terslev L, Hensor EM, Freeston JE, et al. The specificity of ultrasound-detected bone erosions for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 897-903.
23. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-558.
24. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.

25. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
26. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1103-1109.
27. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11: S14-S36.

28. Shidara K, Inoue E, Tanaka E, Hoshi D, Seto Y, Nakajima A, et al. Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 617-622.
29. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 641-649.
30. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485-2487.
31. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 955-962.
32. Vlad V, Berghea F, Iagnocco A, Micu M, Damjanov N, Skakic V, et al. Inter & intra-observer reliability of grading ultrasound videoclips with hand pathology in rheumatoid arthritis by using non-sophisticated internet tools (LUMINA study). *Med Ultrason* 2014; 16: 32-36.

33. Berglin E, Dahlqvist SR. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 2013; 42: 362-368.
34. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. Lessons from diseases mimicking Sjögren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 275-283.
35. Mangnus L, van Steenbergen HW, Lindqvist E, Brouwer E, Reijnierse M, Huizinga, et al. Studies on ageing and the severity of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 222.
36. Mangnus L, van Steenbergen HW, Reijnierse M, van der Helm-van Mil AHM. Magnetic Resonance Imaging-detected features of inflammation and erosions in symptom-free persons from the general population. *Arthritis & Rheum* 2016; 68: 2593-2602.
37. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 454-463.
38. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1042-1050.
39. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ* 2015; 6: 19.

40. McBurney CA, Vina ER. Racial and ethnic disparities in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 463-471.
41. Sweeney SE, Harris Jr ED, Firestein GS. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 9rd ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2013, pp 1109-1136.
42. Padovano I, Costantino F, Breban M, D'Agostino MA. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1819-1823.
43. Lei L, Morgan S, Ntatsaki E, Ciurtin C. Comparative assessment of hand joint ultrasound findings in symptomatic patients with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: a pilot study. *Ultrasound Med Biol* 2019; 45: 452-460.
44. Budhram A, Chu R, Rusta-Sallehy S, Ioannidis G, Denburg JA, Adachi JD, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2014; 23: 1156-1163.
45. Molano-González N, Olivares-Martínez E, Anaya JM, Hernández-Molina G. Anti-citrullinated protein antibodies and arthritis in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Rheumatol* 2019; 48: 157-163.

9 *LINK PARA O ARTIGO PUBLICADO*

GUEDES LKN, Leon EP, Bocate TS, Bonfigliolli KR, Lourenço SV, Bonfa E, Pasoto SG. Characterizing hand and wrist ultrasound pattern in primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Clin Rheumatol.* 2020 Jun;39(6):1907-1918. doi: 10.1007/s10067-020-04983-y. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32072351. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-020-04983-y>>.



Search

Advanced
User Guide

Save

Email

Send to

> *Clin Rheumatol.* 2020 Jun;39(6):1907-1918. doi: 10.1007/s10067-020-04983-y. Epub 2020 Feb 19.

Characterizing Hand and Wrist Ultrasound Pattern in Primary Sjögren's Syndrome: A Case-Control Study

L K N Guedes ¹, E P Leon ¹, T S Bocate ¹, K R Bonfigliolli ¹, S V Lourenço ², E Bonfa ¹, S G Pasoto ³

Affiliations + expand
PMID: 32072351 DOI: 10.1007/s10067-020-04983-y

Abstract

Introduction/objectives: To evaluate the clinical relevance of high-resolution hand and wrist ultrasound (US) findings and their possible associations with anti-citrullinated peptide antibodies in primary Sjögren's syndrome (pSS).

Methods: Ninety-seven consecutive pSS patients (American-European Consensus Group, 2002) without meeting the American College of Rheumatology (ACR) criteria (1987) for rheumatoid arthritis (RA); 20 RA patients (ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) criteria, 2010); and 80 healthy individuals with comparable age, gender, and ethnicity were enrolled in a case-control study. Disease activity was assessed by EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI). US was performed by one expert blinded to anti-CCP, anti-MCV, and IgM rheumatoid factor tested by ELISA.

Results: Frequencies of grade 3 synovitis (9.3 vs. 0%, $p = 0.004$), tenosynovitis (36.1 vs. 3.8%, $p < 0.001$), and erosions (27.8 vs. 7.5%, $p = 0.001$) on US were higher in pSS patients than in healthy controls. ESSDAI presented a moderate correlation with the synovitis number ($p = 0.001$) and tenosynovitis ($p < 0.001$). Most pSS patients with erosions on US (81.5%) had negative anti-CCP. Nevertheless, anti-CCP $\geq 3\times$ cut-off value was associated with the presence of erosions in pSS ($p = 0.026$). Erosions in pSS were mainly small size contrasting with moderate/large size in RA ($p < 0.001$), and positive power Doppler synovitis predominated in RA ($p < 0.001$).

Conclusions: US identified significant frequencies of grade 3 synovitis, tenosynovitis, and erosions in pSS. Synovitis and tenosynovitis numbers were correlated with ESSDAI. Association between erosions on US and anti-CCP (high titers) in pSS possibly identifies a subgroup with severe arthritis. These findings suggest that US is a useful method for assessing joint involvement in pSS. **Key Points** • US identified significant frequencies of grade 3 synovitis, tenosynovitis, and erosions in pSS patients in comparison with age- and race-healthy individuals. • Numbers of synovitis and tenosynovitis on US were correlated with ESSDAI values. • Most pSS patients with erosions on US were negative for anti-CCP, but anti-CCP $\geq 3\times$ cut-off value was associated with the presence of erosions in this disease. • Erosions in pSS were mainly small size contrasting with moderate/large size in RA, and positive power Doppler synovitis predominated in RA.

Keywords: Anti-cyclic citrullinated peptide; Anti-mutated citrullinated vimentin; Joint erosions; Musculoskeletal ultrasound; Primary Sjögren's syndrome; Synovitis.

FULL TEXT LINKS

 SpringerLink

ACTIONS

[Cite](#)

[Favorites](#)

SHARE

PAGE NAVIGATION

[< Title & authors](#)

[Abstract](#)

[Similar articles](#)

[Grant support](#)

[LinkOut - more resources](#)