



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

WÂNIA BELO MAIA

**ASSOCIAÇÕES ENTRE QUIMIOCINAS E VITAMINA D NA SÍNDROME DE
SJÖGREN PRIMÁRIA E O RISCO DA DOENÇA NA HIPOVITAMINOSE D**

Recife

2022

WÂNIA BELO MAIA

ASSOCIAÇÕES ENTRE QUIMIOCINAS E VITAMINA D NA SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA E O RISCO DA DOENÇA NA HIPOVITAMINOSE D

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Inovação Terapêutica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Tatiane Almeida de Menezes

Coorientadores: Dr. Breno Caldas Araujo

Dr^a. Sayonara Maria Calado Gonçalves

Recife

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

Maia, Wania Belo

Associações entre quimiocinas e vitamina D na Síndrome de Sjögren Primária e o risco da doença na hipovitaminose D / Wania Belo Maia. – 2022.

121 f. : il., fig., tab.

Orientadora: Tatiane Almeida de Menezes.

Coorientadores: Breno Caldas de Araujo e Sayonara Maria Calado Gonçalves.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Recife, 2022.

Inclui referências, apêndice e anexos.

1. Vitamina D 2. Quimiocinas 3. Doenças autoimunes I. Menezes, Tatiane Almeida de (orient.) II. Araujo, Breno Caldas de (coorient.) III. Gonçalves, Sayonara Maria Calado (coorient.) IV. Título

613.286

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2022 -241

WÂNIA BELO MAIA

ASSOCIAÇÕES ENTRE QUIMIOCINAS E VITAMINA D NA SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA E O RISCO DA DOENÇA NA HIPOVITAMINOSE D

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Ciências Biológicas, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Inovação Terapêutica. Área de concentração: Fármacos, Medicamentos e Insumos Essenciais para a Saúde.

Aprovado em: 31/08/2022.

BANCA EXAMINADORA

Dr^a. Sayonara Maria Calado Gonçalves (1º **EXAMINADOR**)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof^a. Dr^a Máira Galdino da Rocha Pitta (2º **EXAMINADOR**)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Dr. Anderson Rodrigues de Almeida (3º **EXAMINADOR**)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof^a. Dr^a Michelly Cristiny Pereira (4º **EXAMINADOR**)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Dr. Joelson Germano Crispim (5º **EXAMINADOR**)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Dr^a. Bárbara de Oliveira Silva (1º **Suplente**)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof^a. Dr^a Maria Danielly de Oliveira (2º **Suplente**)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

*Dedico este Trabalho In memorian,
a Elsa Scanoni da Silveira, minha amada mãe,
a Abel Vieira Belo, meu amado pai
e a professora Dra. Suely Lins Galdino, minha querida madrinha do doutorado.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela força na jornada e a toda a minha família que me apoiou durante a caminhada.

Agradeço em especial a minha mãe Elsa Scanoni da Silveira, que sonhou em ter uma filha doutora, e a ela dedico o meu título.

Agradeço aos meus filhos por compreenderem a minha ausência e seguirem os meus ensinamentos.

Aos colegas e professores do doutorado, quero frisar os meus sinceros agradecimentos, em especial a Dra. Máira Galdino da Rocha Pitta, que me apoiou durante todo o percurso; a minha orientadora, Dra. Tatiane Menezes, pelos seus ensinamentos em estatística; aos meus co-orientadores Dra Sayonara Maria Calado Gonçalves e Dr. Breno Caldas de Araújo pelo apoio intelectual.

Sou grata também aos colegas do PPGIT Dra. Maria Andreza Bezerra Correia, Dra. Sivoneide Maria da Silva, Dr. Anderson Rodrigues de Almeida e Dra. Bárbara de Oliveira Silva, pelo valioso apoio acadêmico; ao Dr. Marcelo Pompelli, pelo apoio no design, a Paulo Germano Moreira de Brito pelas informações precisas e rápidas e a todos os meus colegas do HC-UFPE (eles sabem o porquê).

RESUMO

A Síndrome de Sjögren Primária (SSp) é uma doença autoimune reumática que exibe amplas complicações, entre elas, o envolvimento de múltiplos órgãos e um risco de 5% do desenvolvimento de linfoma não Hodgkin. Na doença ocorre um aumento dos níveis de várias quimiocinas e uma redução dos níveis de vitamina D. Este estudo de coorte retrospectivo, verificou associações entre as quimiocinas CCL-2, IP-10, IL-8 e a vitamina D com a gravidade da SSp. Fizeram parte do estudo pacientes do sexo feminino do ambulatório de SSp (ESSDAI/EULAR) do HC/UFPE (n=43) e voluntárias (funcionárias-estudantes/UFPE), sem a doença (grupo controle n=46). Na análises das variáveis foi observado que 100% da amostra era do sexo feminino e que a média de vitamina D era normal, em relação aos valores de referência ($D \geq 30 \text{ ng/mL}$). Foi incluído também, na pesquisa um estudo descritivo para verificar o risco da SSp na deficiência de vitamina D em uma população amostral. Para isto, foram coletados, no mesmo hospital, dados de vitamina D de 2977 pacientes de ambos os sexos, residentes em 127 municípios de Pernambuco. No estudo de coorte foi observado um aumento dos níveis séricos das quimiocinas CCL-2 ($p=0,0006$) e IL-8 ($p=0,004$) nos pacientes SSp quando comparados ao grupo controle. Na associação entre as quimiocinas e a vitamina D em pacientes SSp, com doenças sistêmicas, foram observadas diferenças significantes entre as quimiocinas e o envolvimento neurológico (CCL-2, $p=0,049$; IL-8, $p=0,038$ e IP-10, $p=0,05$) comparados àquelas sem o envolvimento. Houve também diferenças significativas entre artralgia, IL-8 ($p=0,048$) e vitamina D ($p=0,006$); onde, pacientes com artralgia apresentaram níveis séricos menores de IL-8 e de vitamina D, quando comparados às sem artralgia. No estudo descritivo foi observado que 87,4% dos municípios de Pernambuco apresentaram médias de vitamina abaixo dos valores de referência ($D < 30 \text{ ng/mL}$) e 14,5% dos municípios denotaram pacientes com SSp. Foi constatada hipovitaminose D em 100% da amostra feminina de Recife e de 15 municípios circunvizinhos ($p < 0,0001$). Entre os municípios com pacientes SSp 65,3% apresentaram deficiência de vitamina D ($D < 20 \text{ ng/mL}$). A análise de MQO demonstrou uma regressão robusta a heterocedasticidade, o que corroborou com a hipótese que a deficiência de Vitamina D pode ser um risco para a Síndrome de Sjogren primária. Na análise das variáveis descritivas para deficiência de vitamina D e portadores SSp, foi observado que para cada 100 habitantes do município com

deficiência de vitamina D, o número de habitantes com SSp, se elevava em 2,8. Está comprovado que estas quimiocinas e a vitamina D exercem relevantes papéis na SSp, porém, interpretar suas regulações e expressões na doença é um grande desafio. No que se refere à associação da deficiência de vitamina D com o risco da SSp, o aumento da prevalência deste distúrbio pode estar contribuindo com o aumento da prevalência da SSp na população.

Palavras-chave: Quimiocinas; Síndrome de Sjögren Primária; deficiência de vitamina D.

ABSTRACT

Primary Sjögren's Syndrome (pSS) is a rheumatic autoimmune disease that exhibits extensive complications, including the involvement of multiple organs and a 5% risk of developing non-Hodgkin's lymphoma. In the disease, there is an increase in the levels of several chemokines and a reduction in the levels of vitamin D. This retrospective cohort study verified associations between the chemokines CCL-2, IP-10, IL-8 and vitamin D with the severity of pSS. The study included female patients from the pSS outpatient clinic (ESSDAI/EULAR) of the HC/UFPE (n=43) and volunteers (staff-students/UFPE), without the disease (control group n=46). In the analysis of the variables, it was observed that 100% of the sample was female and that the mean vitamin D level was normal, in relation to the reference values ($D \geq 30 \text{ ng/mL}$). A descriptive study was also included in the research to verify the risk of pSS in vitamin D deficiency in a sample population. For this, vitamin D data from 2977 patients of both sexes, living in 127 municipalities in Pernambuco, were collected at the same hospital. In the cohort study, an increase in serum levels of the chemokines CCL-2 ($p=0.0006$) and IL-8 ($p=0.004$) was observed in pSS patients when compared to the control group. In the association between chemokines and vitamin D in pSS patients with systemic diseases, significant differences were observed between chemokines and neurological involvement (CCL-2, $p=0.049$; IL-8, $p=0.038$ and IP-10, $p=0.05$) compared to those without involvement. There were also significant differences between arthralgia, IL-8 ($p=0.048$) and vitamin D ($p=0.006$); where, patients with arthralgia had lower serum levels of IL-8 and vitamin D, when compared to those without arthralgia. In the descriptive study, it was observed that 87.4% of the municipalities of Pernambuco had vitamin averages below the reference values ($D < 30 \text{ ng/mL}$) and 14.5% of the municipalities denoted patients with pSS. Hypovitaminosis D was observed in 100% of the female sample from Recife and 15 surrounding municipalities ($p < 0.0001$). Among the municipalities with pSS patients, 65.3% had vitamin D deficiency ($D < 20 \text{ ng/mL}$). The OLS analysis demonstrated a robust regression to heteroscedasticity, which supported the hypothesis that Vitamin D deficiency may be a risk for primary Sjogren's Syndrome. In the analysis of the descriptive variables for vitamin D deficiency and SSp carriers, it was observed that for every 100 inhabitants of the municipality with vitamin D deficiency, the number of inhabitants with SSp increased by 2.8. It is proven that

these chemokines and vitamin D play relevant roles in pSS, however, interpreting their regulations and expressions in the disease is a great challenge. Regarding the association of vitamin D deficiency with the risk of pSS, the increase in the prevalence of this disorder may be contributing to the increase in the prevalence of pSS in the population.

Keywords: Chemokines; Primary Sjögren's Syndrome; vitamin D deficiency.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Patogênese da Síndrome de Sjögren Primária.....	24
Quadro 1	Recomendações da SBR para o tratamento da SSp.....	32
Quadro 2	Esquema terapêutico para a maioria das doenças autoimunes.....	33
Figura 2	Estrutura química da 1,25-dihidroxitamina D3.....	41
Figura 3	Forma ativa da vitamina D e seus efeitos imunomoduladores.....	42
Figura 4	Níveis Séricos das Quimiocinas CCL-2, IL-8 e IP-10 em pacientes com SSp (n=42) e grupo controle (n=46).....	50
Figura 5	Frequência relativa da amostra fragmentada em intervalos de idade.....	57
Figura 6	Distribuição geoespacial da hipovitaminose D nos bairros de Recife.....	60
Figura 7	Distribuição geoespacial da hipovitaminose D nos 16 municípios do Estudo.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características das doenças autoimunes.....	21
Tabela 2	Deficiência ou insuficiência de vitamina D.....	43
Tabela 3	População da amostra SSp e variáveis observadas no estudo.....	48
Tabela 4	Comparação entre as dosagens das quimiocinas CCL2, IL8 e IP10 detectadas no grupo de pacientes <i>versus</i> grupo controle através dos limites de detecção.....	51
Tabela 5	Relação das quimiocinas e vitamina D em pacientes SSp com doenças sistêmicas.....	52
Tabela 6	Características dos municípios da amostra.....	53
Tabela 7	Dosagem média de vitamina D na amostra feminina da cidade de Recife.....	57
Tabela 8	Dosagem média de vitamina D(ng/mL).....	61
Tabela 9	População feminina com SSp em Recife e cidades circunvizinhas	63
Tabela 10	Deficiência de vitamina D e aspectos socioeconômicos dos municípios.....	63
Tabela 11	Análise descritiva das variáveis.....	65
Tabela 12	Análise de regressão por MQO.....	66
Tabela 13	Análise descritiva da deficiência de vitamina D e o número de habitantes.....	67
Tabela 14	Número de pessoas dos municípios portadoras da SSp - Variável dependente.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Colégio Americano de Reumatologia
AECG	<i>American-European Consensus Group</i>
BAFF	Fator ativador de células B
ESSDAI	<i>EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HC	Hospital das Clínicas
IL	Interleucina
IFN	Interferon
MALT	Tecido linfoide associado à mucosa
SSp	Síndrome de Sjögren Primária
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
ULAB	Unidade de Laboratório de Análises Clínicas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL.....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3	REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1	DOENÇAS AUTOIMUNES.....	19
3.2	SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA – SSP.....	21
3.2.1	Fisiopatologia da SSp	22
3.2.2	Diagnóstico da Síndrome de Sjogren Primária	24
3.2.3	Complicações sistêmicas na SSp	26
3.2.4	Tratamento da Síndrome de Sjogren	31
3.2.5	Citocinas e quimiocinas	34
3.2.6	Quimiocinas CXCL8/IL8, CXCL10/IP10, CCL2 e SSp	37
3.2.7	Deficiência e insuficiência de vitamina D na SSp e em outras doenças autoimunes	40
4	MATERIAIS E MÉTODOS	44
4.1	Desenho da pesquisa.....	44
4.2	Local da pesquisa.....	44
4.3	Participantes da pesquisa.....	44
4.4	Critério de inclusão.....	44
4.5	Critério de exclusão.....	45
4.6	Procedimentos para coleta de sangue.....	45
4.7	Dosagens de quimiocinas e vitamina D.....	45
4.8	Instrumento de coleta de dados.....	46
4.9	Aspectos éticos.....	46
4.10	Análise e processamento de dados.....	46
5	RESULTADOS	48

5.1	Caracterização da população do estudo.....	48
5.2	Variáveis de comorbidade e conduta de tratamento dos pacientes com SSp.....	48
5.3	Níveis séricos das quimiocinas CCL-2, IL-8 e IP-10 nos grupos SSp e controle.....	49
5.4	Avaliação das quimiocinas CCL-2, IL-8 e IP-10 com relação aos limites de detecção do teste.....	50
5.5	Quimiocinas e a vitamina D em pacientes ssp com doenças sistêmicas.....	52
5.6	Associação da deficiência ou insuficiência de vitamina D com a ssp....	53
5.6.1	Características da amostra.....	53
5.6.2	Deficiência de vitamina D nos municípios com pacientes SSp.....	63
5.6.3	Análise de regressão por Mínimos Quadrados Ordinários (MQO)..	65
6	DISCUSSÃO.....	66
7	CONCLUSÃO.....	72
	REFERÊNCIAS.....	73
	APÊNDICE A – ARTIGO.....	87
	ANEXO A - FICHA DO AMBULATÓRIO DA SINDROME DE SJOGREN- HC/UFPE.....	103
	AANEXO B - FICHA CLÍNICA DE PERFIL EPIDEMIOLÓGICO CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES COM SÍNDROME DE SJOGREN.....	104

1 INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes ocorrem em cerca de 3-5% da população mundial adulta, principalmente a feminina (CEPEDA *et al.*, 2019) e se desenvolvem pela predisposição genética associada a fatores de risco ambientais, como ocorre por exemplo com a hipovitaminose D (NETTORE *et al.*, 2017; KRATZ *et al.*, 2018).

A Síndrome de Sjögren Primária (SSp) é um distúrbio autoimune sistêmico resultante de eventos multifatoriais (BENCHABANE *et al.*, 2018a). Afeta principalmente mulheres adultas (NAVARRO-MENDOZA *et al.*, 2018).

Uma característica da SSp é a infiltração progressiva de subconjuntos de linfócitos B e T nas glândulas salivares e lacrimais, provocando lesões e destruição do epitélio destas glândulas (SANDHYA *et al.*, 2017a; SOYFOO *et al.*, 2018; AGRAWI *et al.*, 2018; LIN *et al.*, 2018). Os principais sintomas da doença; ceratoconjuntivite seca e xerostomia (sicca), indicam a infiltração excessiva das glândulas afetadas e destruição funcional (ASAM *et al.*, 2021). A doença exhibe amplas manifestações que vão desde os primeiros sinais: fadiga crônica, fraqueza e mialgia; aos sintomas mais específicos, como Sicca (secura ocular e bucal); e o envolvimento de múltiplos órgãos, com complicações neurológicas, pulmonares, cardiovasculares, renais, etc., e um risco de 5% do desenvolvimento de linfoma não Hodgkin (LIU *et al.*, 2020).

Análoga as outras doenças autoimunes, a SSp se desenvolve em indivíduos geneticamente predispostos, quando expostos a fatores de risco (hipovitaminose D, Stress, produtos químicos, etc.) (PONTARINI *et al.*, 2018; BENCHABANE *et al.*, 2018b) causadores de desordem no sistema imunológico (GUPTA *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2020). Com a desordem imunológica ocorre uma exacerbação de respostas sinalizadas por citocinas, que comandam a imunopatologia, impulsionadas pela complexa rede de células do sistema imune em interação (BLOKLAND *et al.*; 2019). A infiltração das células glandulares é ativada tanto pelo aumento de citocinas inflamatórias como pelo aumento de autoantígenos (MATSUI *et al.*, 2017; IBRAHEM, 2019). Em suma, a infiltração crônica das glândulas exócrinas, a superexpressão de citocinas inflamatórias e a hiperativação das células B, caracterizam essa síndrome (LIU *et al.*, 2020).

Diversos estudos indicam que algumas citocinas tais como a IL8, IP10 e CCL2 podem direcionar a SSp e outras imunopatologias,ativando uma complexa rede de células inflamatórias. E afirmam ainda, que as quimiocinas estão vinculadas ao desenvolvimento e progressão das lesões na SSp, porque estão envolvidas com o controle das células glandulares inflamadas (BLOKLAND *et al.*, 2019; IBRAHEM, 2019; LIN *et al.*, 2018). Outros estudos corroboram sobre a relevância da vitamina D no sistema imunológico demonstrando suas funções no aprimoramento da resposta imunológica e na diminuição da probabilidade do desenvolvimento de muitas enfermidades, entre elas a SSp e outras doenças autoimunes (WIMALAWANSA *et al.*, 2019). Isto porque a vitamina D é um hormônio capaz de controlar a função imune em diferentes níveis(ZMIJEWSKI, 2019)

Apesar da importância da vitamina D para o organismo, estima-se que um bilhão de pessoas em todo o mundo tenha deficiência ou insuficiência deste hormônio (ZHENG *et al.*, 2016). Isto tem se tornado um problema mundial de saúde pública (ILLESCAS-MONTES *et al.*,2019) e o aumento destes índices é preocupante (CEPEDA *et al.*, 2019), ainda porque a hipovitaminose D vem sendo indicada como um provável agente do aumento da incidência de doenças autoimunes, entre elas a SSp, AR, LES, DM1, DAIT e etc (ROICA *et al.*, 2019; PACHECO *et al.*, 2018). Nas últimas décadas, a hipovitaminose D vem se agravando na população mundial e, do mesmo modo, o número de casos de doenças autoimunes, vem aumentando, principalmente na população feminina, como relatado por diversos autores (ROCHA*et al.*, 2019; CHRISTAKOS *et al.*, 2019). Sob outra perspectiva, a doença autoimune vem elevando os custos em saúde e diminuindo os recursos para o controle das demais doenças (SCHROEDER *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2020).

O estudo se justifica pelo fato de trazer informações relevantes sobre a Síndrome de Sjogren primária e o seu envolvimento com as quimiocinas e a vitamina D, para as áreas acadêmicas e da saúde. Ademais, a pesquisa traz subsídios sobre a prevalência da deficiência e insuficiência de vitamina D na população e verifica o risco do desenvolvimento da SSp em populações com deficiência de vitamina D. Este estudo visa elucidar a temática proposta e beneficiar os portadores de SSp com novas informações sobre a doença e para conclusão do objetivo traçado buscou-se estudar a importância da vitamina D no contexto da SSp e de outras doenças autoimunes.

Os estudos que relacionam quimiocinas e vitamina D com a SSp, são escassos e devido a esta exiguidade surgiu este estudo, que pesquisou possíveis correlações das quimiocinas CCL2, IP10, IL8 e da vitamina D com complicações graves da Síndrome de Sjogren primária e correlacionou a deficiência de vitamina D com o risco desta doença em uma população.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Averiguar possíveis associações das quimiocinas CCL-2, IP-10, IL-8 e a vitamina D, com complicações graves da Síndrome de Sjogren primária e verificar o risco desta doença na deficiência de vitamina D.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Determinar os níveis das quimiocinas CCL2, IP10, IL8 e vitamina D no soro de pacientes com SSp;
- b) Associar variáveis como índice de atividade da doença, idade, tempo de diagnóstico, medicamentos e sintomas da doença, com estas quimiocinas e a vitamina D;
- c) Verificar o perfil de vitamina D e observar a prevalência da deficiência de vitamina D em uma amostra populacional;
- d) Correlacionar a deficiência de vitamina D com o risco de Síndrome de Sjogren primária.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DOENÇAS AUTOIMUNES

As doenças autoimunes constituem um grupo diversificado de distúrbios caracterizados por respostas celulares e humorais contra o próprio organismo como resultado de uma disfunção do sistema imunológico. Essas respostas são específicas para cada tipo de doença autoimune (ORTONA *et al.*, 2016).

As respostas autoimunes na maioria dos casos, ocorrem devido a uma combinação da predisposição genética, influências orgânicas, como estresse e atividade hormonal, fatores ambientais como infecções (bacterianas, virais ou parasitárias), medicamentos, produtos químicos tóxicos, componentes dietéticos, tabagismo e diminuição dos níveis de vitamina D (RICHARD-EAGLIN *et al.*, 2018)

As Doenças autoimunes são síndromes provocada por lesões tissulares ou alterações funcionais resultantes de uma resposta autoimune. Geralmente podem afetar qualquer órgão do corpo e iniciam quando o sistema imunológico se torna hiperativo e, em vez de destruir as células invasoras, destroem células e tecidos saudáveis.

Existem cerca de 80 tipos diferentes de doenças autoimunes, cuja complexidade se deve a heterogeneidade fisiopatológica destas doenças e a seus mecanismos compartilhados em condições díspares (KIM *et al.*, 2020). Ainda assim, as doenças autoimunes apresentam uma característica em comum: uma resposta imune ampliada, capaz de danificar órgãos e tecidos, específicos ou múltiplos, dependendo da sua gravidade (TOMCZYŃSKA *et al.*, 2018). A gravidade da maioria das doenças autoimunes está no fato delas progredirem antes que um diagnóstico clínico seja possível (ROSE *et al.*, 2016).

Além da Síndrome de Sjogren primária que foi o objeto do nosso estudo, foram observadas algumas características das quatro doenças autoimunes mais frequentes na população: Artrite Reumatóide-AR, Lupus Eritematoso-LES, Diabetes Mellitus tipo1-DM1 e Doença Autoimune da Tireóide-DAIT. Em seguida serão descritas resumidamente algumas características destas quatro doenças (A SSp será descrita com maiores detalhes no item 3.2).

A Artrite Reumatóide (AR), afeta uma grande parte da população mundial adulta. Apresenta sintomas graves, como a poliartrite, lesão articular progressiva e

destruição de cartilagens e ossos. Sua gravidade prenuncia o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, infecções e linfoma maligno entre outros (BIZZARO *et al.*, 2017).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), apresenta alto grau de variabilidade no início, dificultando seu diagnóstico correto e imediato. Tem curso imprevisível e exibe amplo espectro de manifestações. (LA-PAGLIA *et al.*, 2017).

A Diabetes Autoimune Tipo 1 (DM1), tem a sua incidência aumentada em todo o mundo e ocorre devido a destruição imunomediada de células β das ilhotas de Langerhans (WARSHAUER *et al.*, 2020; DIMEGLIO *et al.*, 2018). Os múltiplos autoanticorpos na doença podem ocasionar perda funcional de células β e disglícemia nesta doença (REGNELL *et al.*, 2017).

A Doença Autoimune da Tireoide (DAIT), se manifesta principalmente como a Doença de Graves e a Tireoidite de Hashimoto, ambas compartilham de mecanismos imunomediados semelhantes. Na Tireoidite de Hashimoto os pacientes apresentam hipotireoidismo resultante da destruição da tireoide. (VEJRAZKOVA *et al.*, 2018) Na Doença de Graves observa-se uma produção excessiva de hormônio tireoideano induzida por autoanticorpos com hipertireoidismo e manifestações cardiovasculares graves (LÓPEZ *et al.*, 2018)..

A magnitude dos sintomas destas doenças, cursos, respostas à terapia e sobrevida geral, são fatores que diferem entre as patologias autoimunes e dependem do paciente e do grau da doença (ORTONA *et al.*, 2016). O tratamento destes pacientes é realizado dependendo da doença específica, o estágio da doença e os sintomas do paciente. Seu propósito é diminuir a inflamação, minimizar sintomas e reduzir recaídas (LIU *et al.*, 2019). Coletivamente, as doenças autoimunes têm trajetórias crônicas e compartilham características de inflamação autodirigida, bem como aspectos de expressão clínica (MITRATZA *et al.*, 2021).

As doenças autoimunes, em geral, afetam mais intensamente a população feminina; VASILE *et al.*, (2017), afirmam que isto ocorre porque o sexo feminino detém maior reatividade imunológica, devido aos estrogênios. Yuen *et al.*, (2019), complementam que, embora se pense que apenas diferenças específicas dos hormônios sexuais contribuam para a predisposição feminina à autoimunidade, estudos recentes demonstram que muitos genes imunológicos codificados no cromossomo X são expressos e podem contribuir para a autoimunidade.

Dados importantes sobre a SSp e estas doenças autoimunes estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Características das doenças autoimunes

DA	P %	P%/sexo	Idade	Órgãos	Indícios
SSp	0,5 a 0,9	>Feminino	50-80 anos	Glândulas	Orais, oculares
AR	0,5 a 1	50	40-60 anos	Cartilagem	Cartilaginosos
LES	< 0,5	>Feminino	Procriação	Múltiplos órgãos	Mucocutâneos,
DM1	< 0,5	50	4-14 anos	Pâncreas	Disglicemia
DAIT	Crescente	3 F e 0,5 M	45-65 anos	Tireóide	Hipertireoidismo/ Hipotireoidismo

Fonte: A autora

Legenda: P%= Prevalência na população; P%/sexo= Prevalência/sexo; I=Idade de ocorrência; L= órgãos afetados; DA=Doença autoimune; AR=Artrite Reumatóide; LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico; SSp=Síndrome de Sjögren primária; DM1-Diabetes tipo 1; DAIT-Doenças Autoimunes da Tireóide.

3.2 SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA - SSP

A SSp é uma desordem reumática frequente e anuncia prevalência entre 1-3% na população geral. Pode se revelar em qualquer faixa etária, apesar de ser mais comum entre a quinta e oitava décadas de vida. Esta doença apresenta uma ampla variedade de sintomas clínicos (NAVARRO-MENDOZA *et al.*, 2018; GUTIERREZ *et al.*, 2018). As doenças autoimunes reumáticas, como a SSp, atingem cerca de 8% da população mundial e são causas significativas de morbidade e mortalidade na população feminina (MAVROGENI *et al.*, 2019).

A síndrome de Sjögren pode ser definida como primária ou secundária, dependendo se ocorre isoladamente ou em associação com outras doenças autoimunes sistêmicas (NEGRINI *et al.*, 2021). É de difícil identificação; por muitas vezes, passa a se apresentar em outros órgãos, promovendo uma condição crônica e progressiva que afeta seriamente a qualidade de vida da paciente (LIN *et al.*, 2018).

Os sintomas mais comuns na SSp são fadiga crônica, fraqueza, artralgia e mialgia, assim como sintomas mais específicos, como os indícios de Sicca (secura ocular e bucal) resultante da inflamação e destruição imunomediada das glândulas salivares e lacrimais (GUTIERREZ *et al.*, 2018; AGRAWI *et al.*, 2018; LIN *et al.*, 2019; KAMINSKI, 2019).

As glândulas-alvo na doença apresentam aridez porque sofrem uma infiltração progressiva de células mononucleares seguida da destruição de células epiteliais. Nesta fase, o paciente pode apresentar xerostomia, dificuldade na fala, redução da deglutição, cáries e infecções orais contínuas, além de xeroftalmia, dores e desconforto decorrentes da inflamação da superfície ocular (SANDHYA *et al.*, 2017a; SOYFOO *et al.*, 2018; LIN *et al.*, 2018; AGRAWI *et al.*, 2018). As características de Sicca associadas à SSp estão relacionadas principalmente à qualidade de vida e às complicações locais na mucosa envolvida. (GAO *et al.*, 2018).

O comprometimento sistêmico é que define o prognóstico da doença (SEROR *et al.*, 2015), cerca de 25% dos pacientes SSp desenvolvem doença extraglandular de moderada a grave e o restante pode apresentar manifestações extraglandulares que variam desde as complicações menos graves, púrpura, urticária, artrite inflamatória e síndrome de Raynaud, até ao extremo mais grave, exemplificado por outras mucosas afetadas (HOLDGATE; ST-CLAIR, 2017).

3.2.1 Fisiopatologia da SSp

A lesão inicial nas células epiteliais das glândulas exócrinas, lacrimais e salivares na SSp, ativa o sistema imunológico inato através de citocinas inflamatórias e auto-antígenos. Este evento é acompanhado pelo recrutamento de células inflamatórias que causam um aumento no número de células de memória na glândula afetada (HUNG *et al.*, 2018; IBRAHEM, 2019). Os subconjuntos de linfócitos B e T são as células que comumente se infiltram.

Dentro das glândulas acometidas, as estruturas linfóides subvertem a disposição normal dos tecidos impactando a função do órgão, promovendo a ativação e manutenção de linfócitos autorreativos (MATSUI *et al.*, 2017; ASAM *et al.*, 2021). Já se sabe que os queratinócitos orais normais produzem moléculas quimiotáticas que mediam o recrutamento de células T. Na doença ocorre um colapso na estabilidade imunológica dando origem a um desequilíbrio entre as células Th1 e Th2, que leva a um aumento de células T reguladoras, com predominância de células T CD4⁺, sublinhando o aporte desta célula na patogênese (MORIYAMA *et al.*, 2012; BOTH *et al.*, 2017; BENCHABANE *et al.*, 2018a). Outras populações de células T se infiltram também na superfície das glândulas,

contribuindo com o aumento das lesões inflamatórias que dão origem a Sicca (FONG *et al.*, 2019).

Em similitude, a célula B tem um papel muito importante na fisiopatologia da SSp uma vez que as glândulas salivares e lacrimais também promovem a ativação local destas células (BOTH *et al.*, 2017; NOCTURNE; MARIETTE, 2018). A proliferação de células B induzida pela inflamação crônica aumenta o risco de danos ao DNA, devido à instabilidade das células B durante a hipermutação.

O início do processo seria pela estimulação crônica contra antígenos, como Ro e La, em um microambiente celular e citocínico favorável, dentro de estruturas ectópicas em glândulas salivares (MIELLE *et al.*, 2019). Na clínica, observa-se o envolvimento da célula B na patogênese pela presença de autoanticorpos séricos, hipergamobulinemia, níveis aumentados de cadeias leves livres e risco aumentado de linfoma de células B (NOCTURNE; MARIETTE, 2018).

Os linfócitos B agem na SSp secretando autoanticorpos e citocinas ou apresentando autoantígenos (SEROR *et al.*, 2015). A ativação desta célula ocorre pela estimulação do fator ativador de células B (BAFF), neste caso, células dendríticas plasmocitoides ativadas, produzem interferons, que estimulam a secreção de BAFF (MASLINSKA *et al.*, 2015).

Logo, tanto os linfócitos T como os linfócitos B atuam na indução e manutenção da Síndrome, não só através de respostas imunes mediadas por células, mas também, pela presença de hipergamaglobulinemia e autoanticorpos.

As células T predominam nas lesões leves, enquanto as células B predominam nas avançadas (MORIYAMA *et al.*, 2012; PERTOVAARA *et al.*, 2016; OGAWA *et al.*, 2018; BENCHABANE *et al.*, 2018a; PSIANOU *et al.*, 2018; MIELLE *et al.*, 2019).

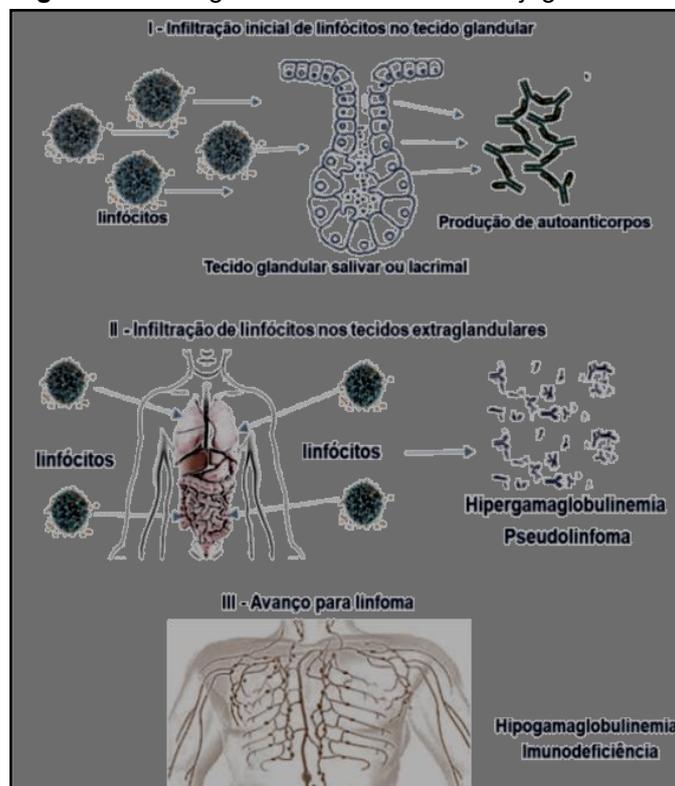
Por outro lado, as células epiteliais são potentes influenciadores do recrutamento e manutenção de células imunes durante a inflamação, agem em respostas inflamatórias agudas e crônicas. É relevante levar em conta que as características imunoregulatórias das células do epitélio são adquiridas em resposta ao microambiente inflamatório que acompanha a inflamação crônica durante a SSp (ASAM *et al.*, 2021).

Em resumo, a patogênese da doença pode ser dividida em três estágios. O primeiro estágio é marcado pela infiltração de linfócitos nas glândulas exócrinas seguido por apoptose das células destas glândulas. Este evento, ativa a resposta

autoimune e impulsiona a evolução da doença (MORIYAMA *et al.*, 2012; ZHOU *et al.*, 2015). Com a infiltração inicial ocorre uma instabilidade celular e aumento dos níveis de citocinas em todos os pacientes com SSp (MORIYAMA *et al.*, 2012). No segundo estágio, células B e células T são estimuladas com a indução de autoanticorpos específicos. Estes, resultam na formação de complexos imunes, que estimulam a ativação adicional de células inflamatórias (IBRAHEM, 2019). Neste caso, uma complexa interação entre as células do infiltrado estimula a cascata pró-inflamatória, provocando a autoimunidade (MATSUI; SANO, 2017) e a inflamação crônica na SSp (BENCHABANE *et al.*, 2018b).

Durante o terceiro estágio ocorre uma maior ativação e sobrevivência de células B, ocasionada principalmente por BAFF (IBRAHEM, 2019). A inflamação crônica se agrava pela intensidade da invasão extra glandular das células infiltrantes e a doença se expande de um distúrbio autoimune específico de um órgão a um processo sistêmico associado a um risco aumentado de linfoma de células B (JONSSON *et al.*, 2018). A figura 1 representa os três estágios da SSp

Figura 1 – Patogênese da Síndrome de Sjögren Primária



Fonte: Adaptado de Moriyama *et al.*, 2012 e Pertovaara *et al.*, 2016.

3.2.2 Diagnóstico da Síndrome de Sjogren Primária

O diagnóstico da síndrome de Sjögren é baseado em sinais e sintomas clínicos característicos, bem como em exames específicos, incluindo histopatologia das glândulas salivares e autoanticorpos. Recentemente, novos critérios de classificação e escores de atividade da doença foram desenvolvidos principalmente para fins de pesquisa e também podem ser ferramentas úteis na prática clínica diária. (NEGRINI *et al.*, 2021).

Após grandes esforços para avaliar os estágios da SSpum grupo de especialistas da Europa e países da América do Norte (EULAR) criaram um instrumento que tem se mostrado viável, válido e confiável para avaliar a atividade da doença: o Índice *EULAR Sjögren's Syndrome Patiented Index* (ESSPRI), e o *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI). Ambos foram desenvolvidos para serem consensuais. O escore ESSDAI, é mais sensível à mudança do que o ESSPRI e outros escores e é calculado como uma soma dos níveis de atividade nominal dos 12 domínios (constitucional, linfadenopatia/linfoma, glandular, articular, cutâneo, pulmonar, renal, muscular, sistema nervoso periférico, sistema nervoso central, hematológico e biológico), que varia de 0 a 123. (KOBAYASHI *et al.*, 2018). Uma avaliação precisa da ESSDAI, melhora a apreciação dos níveis de atividade da doença e alterações clínicas mínimas importantes, aumentando a eficácia do tratamento. (SEROR *et al.*, 2015).

Mesmo com esses recursos a SSp não apresenta características clínica, laboratorial, patológica ou radiológica que possam oferecer o máximo de precisão para a sua classificação ou identificação real até mesmo com a adoção dos critérios de consenso, como os propostos pelo Consenso Americano-Europeu (AECG), o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) que destacam a importância dos indícios oculares, orais e histopatológicos, bem como dos autoanticorpos, na classificação e diagnóstico da doença (JONSSON *et al.*, 2018). É a partir destes critérios, preenchidos pelos pacientes, que a doença é diagnosticada, independente da presença de comorbidades (ZHANG *et al.*, 2018).

O diagnóstico de SSp é confirmado quando pelo menos dois destes três critérios são preenchidos: 1 - Confirmação da secura ocular (ceratoconjuntivite); 2 - Identificação dos infiltrados típicos nas glândulas exócrinas (estudo histopatológico)

e 3 - identificação das alterações imunológicas (HAMMITT *et al.*, 2017; JONSSON *et al.*, 2018).

As alterações imunológicas do terceiro critério incluem os anticorpos antinucleares positivos (ANA), anticorpos anti-SSA e anticorpos anti-SSB. Estes são marcadores laboratoriais valiosos para rastrear e apoiar o diagnóstico de várias doenças reumáticas (HAMMITT *et al.*, 2017).

A importância do teste de ANA foi reforçada pela inclusão da positividade do ANA como critério de classificação da doença (Bossuyt *et al.*, 2020). Os anticorpos anti-SSA/ro e anti-SSB/la são utilizados para o diagnóstico da SSp, mas nenhum destes autoanticorpos fornecem a especificidade e a sensibilidade adequada para tal (HOWARD-TRIPP *et al.*, 2019). Contudo são úteis no prognóstico do desenvolvimento, progressão e gravidade da doença. Além disso pode ser utilizado para a classificação de pacientes com subtipos distintos da doença. Hoje, o valor dos autoanticorpos no acompanhamento dos pacientes é limitado, mas dados preliminares sugerem que eles podem ser úteis na predição da resposta ao tratamento (KAPSOGEORGOU *et al.*, 2016).

Mesmo levando em conta os critérios exigidos para o diagnóstico da SSp, este é geralmente tardio, pois o curso da doença produz sintomas inespecíficos (MASLINSKA *et al.*, 2015). Por outro lado, estudos recentes demonstram que a investigação do líquido lacrimal, da saliva e do soro dos pacientes com SSp, revelam citocinas que são biomarcadores valiosos para fins diagnósticos e terapêuticos da doença (BLOKLAND *et al.*, 2019). Na SSp, as citocinas são biomarcadores específicos para o diagnóstico, avaliação dos processos da enfermidade e monitoramento das respostas ao tratamento da doença, uma vez que elas direcionam a imunopatologia (CHEN *et al.*, 2019.)

3.2.3 Complicações sistêmicas na SSp

As complicações extraglandulares englobam uma variedade de manifestações relacionadas aos infiltrados em órgãos parenquimatosos (HAN *et al.*, 2018). Estas ocorrem também devido ao depósito de complexo imune nos tecidos atingidos e a hiperatividade das células B. Nestes pacientes são frequentes uma série de complicações sistêmicas envolvendo o órgão afetado. A idade do paciente e a atividade da doença vem sendo correlacionadas com o comprometimento de

alguns destes órgãos (ZHOU *et al.*, 2015; BENCHABANE *et al.*, 2018a; GAO *et al.*, 2018; KAMINSKI, 2019).

A prevalência da SSp é nove vezes maior entre as mulheres que entre os homens (LIN *et al.*, 2018). Estas pacientes, constantemente, experimentam sintomas ginecológicos como secura vaginal e dispareunia (dor no ato sexual) (VAN NIMWEGEN *et al.*, 2015) provocada pela inflamação local da mucosa vaginal e a disfunção sexual, isto afeta a qualidade de vida destas pacientes (AL-EZZI *et al.*, 2017).

A Síndrome de Sjogren primária também afeta o sistema músculo-esquelético como os ossos, articulações específicas, músculos e o sistema nervoso periférico. (ROZIS *et al.*, 2021). O envolvimento articular pode ter diversas manifestações, desde artralgia a artrite. Além disso, a sobreposição de manifestações locomotoras com sintomas musculoesqueléticos também podem ocorrer. (KARDAS *et al.*, 2022) O paciente pode apresentar uma marcha antálgica com diminuição da amplitude de movimentos das articulações. (JAIN *et al.*, 2020). O envolvimento do sistema musculoesquelético é uma manifestação extraglandular frequente na SSp. Caracteriza-se por artralgias e rigidez matinal. Afeta cerca de 15 a 90% dos pacientes com síndrome de Sjögren primária. (KARDAS *et al.*, 2022)

As complicações neurológicas em pacientes com SSp podem ser extensas, com o sistema nervoso central e o periférico associados (ZHANG *et al.*, 2019). A taxa de sintomas neurológicos nestes pacientes varia de 8,5% a 70%. Entretanto, o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é menos comum (2 a 25%) (MANZO *et al.*, 2019). Uma grave complicação na SSp é a neuropatia periférica que foi descrita em vários relatos de casos. O paciente apresenta fraqueza nos membros superiores e inferiores, que piora com a idade; sendo a polineuropatia sensorial associada à doença a complicação mais frequente (SEELIGER *et al.*, 2019). Em muitos pacientes, manifestações neurológicas aparecem precocemente e podem preceder o diagnóstico de SSp (MANZO *et al.*, 2019). Alguns pacientes relatam, dificuldades cognitivas leves, como lapsos de memória, confusão mental, fluência verbal reduzida, entre outras (PERZYNSKA-MAZAN *et al.*, 2018).

O comprometimento cognitivo tem sido relacionado, à consequência de outras manifestações de SSp, como a dor e a fadiga (SANDHYA *et al.*, 2017a). Outro distúrbio prevalente nestes pacientes é a depressão, que tem impacto

negativo na qualidade de vida do indivíduo e no resultado da sua doença (CUI *et al.*, 2018).

Uma quantidade crescente de dados clínicos aponta para a importância da relação entre inflamação e depressão nestes pacientes. Por este motivo, é muito significativo que aspectos psicológicos e emocionais da doença sejam considerados, uma vez que, prejudicam a auto-estima em termos de interação social e conforto pessoal (CUI *et al.*, 2018). A heterogeneidade das manifestações neurológicas na SSp complica o diagnóstico e o tratamento (ALUNNO *et al.* 2019). Por isso é importante avaliar o quadro clínico dos pacientes para definir em detalhes neuropatias e disfunções motoras, isso pode facilitar abordagens diagnósticas e dar elegibilidade ao tratamento (SEELIGER *et al.*, 2019).

O pulmão é um alvo muito frequente da SSp porque possui um tecido altamente vascularizado (GAO *et al.*, 2018). Os distúrbios pulmonares podem ocorrer em todos os compartimentos do sistema respiratório, incluindo vias aéreas, parênquima pulmonar, vasculatura pulmonar, músculos respiratórios e pleura (LOPEZ-VELAZQUEZ; HIGHLAND, 2018). Sendo que a doença das pequenas vias aéreas, é o distúrbio pulmonar mais comumente reconhecido entre os pacientes com SSp sintomáticos, seguido por xerotraqueia e doença pulmonar intersticial (KAMPOLIS *et al.*, 2018).

A prevalência de doença pulmonar clinicamente significativa na SSp é relatada entre 9 a 20% dos pacientes. No entanto, as estimativas aumentam significativamente (43-75%) quando são realizadas avaliações mais abrangentes, como com indicadores inflamatórios ou com a tomografia computadorizada, que pode mostrar alterações pulmonares em 34-50% dos pacientes (NILSSON *et al.*, 2018; GAO *et al.*, 2018). Estas manifestações podem envolver doença das vias aéreas e a doença pulmonar intersticial. Tem sido relatada também uma alta prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica (GUPTA *et al.*, 2019).

As complicações pulmonares severas ocorrem frequentemente em pacientes mais idosos e naqueles com tempo mais longo da doença; alguns autores relatam taxas de sobrevivência de apenas 5 anos, em cerca de 85% dos pacientes com SSp, complicado por doença pulmonar (NILSSON *et al.*, 2018). Portanto a detecção precoce é crucial para melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida do paciente (GAO *et al.*, 2018).

São comuns também na SSp, manifestações específicas como bloqueio cardíaco mediado por autoanticorpos, pericardite, hipertensão arterial pulmonar e disautonomia (MELISSAROPOULOS *et al.*, 2020). Estes pacientes exibem um aumento significativo do risco de doença cardiovascular ou evento cerebrovascular. (YONG *et al.*, 2018; BELTAI *et al.*, 2020). Os eventos cardiovasculares são mais comuns em pacientes mais graves e com doença mais extensas, incluindo os que apresentam envolvimento pulmonar e do sistema nervoso central.

Estudos atuais com redes neurais artificiais para a análise de fatores que contribuem para eventos cardiovasculares na SSp, abrem novos caminhos para o planejamento de intervenções específicas para evitar estas complicações nos pacientes com a doença (BARTOLONI *et al.*, 2019).

Tem sido relatado também, o aumento da rigidez arterial em pacientes SSp, inflamação crônica, distorções imunes subjacentes à doença com o aumento do risco de aterosclerose (MELISSAROPOULOS *et al.*, 2020). Uma prevalência mais alta de aterosclerose subclínica foi observada em pacientes com a doença (BARTOLONI *et al.*, 2018). Estes podem desenvolver aneurisma aórtico ou dissecação aórtica, devido a ativação de várias vias moleculares e de metaloproteinases associadas à patogênese, por isso é importante a vigilância aórtica nestes pacientes (TSAI *et al.*, 2018). A doença cardiovascular (DCV) na doença reumática autoimune engloba diversos processos fisiopatológicos, como disfunção endotelial, inflamação miocárdica/vascular e aterosclerose acelerada com apresentação clínica silenciosa, levando à insuficiência cardíaca (IC), geralmente com fração de ejeção preservada. (MAVROGENI *et al.*, 2019).

Os pacientes com SSp devem ser triados para comorbidades cardiovasculares e considerados para intervenções preventivas, em uma abordagem multidisciplinar com cardiologistas (BERARDICURTI *et al.*, 2018).

Atualmente, é sugerido um risco aumentado de pacientes com SSp apresentarem injúria renal, sendo a nefrite tubulo-intersticial a mais comum. Pode ocorrer também Glomerulonefrite membrano-proliferativa relacionada à crioglobulinemia. Além disso, distúrbios eletrolíticos, como acidose tubular renal são frequentes quando rastreados adequadamente (JASIEK *et al.*, 2017). A nefrite tubulo-intersticial geralmente tem um curso relativamente benigno. Ela ocorre devido a infiltração linfocítica do parênquima renal, deposição de complexos imunes nos

tecidos e atrofia tubular e é responsável pela acidose tubular renal em 20% dos casos (BITIK *et al.*, 2017; LUO *et al.*, 2019).

O envolvimento renal relacionado à SSp, embora lentamente progressivo, pode levar à disfunção renal crônica que pode afetar o prognóstico a longo prazo (JASIEK *et al.*, 2017). Deste modo, a intensificação da nefrite, pode levar a Síndrome de Fanconi, originando a osteomalacia associada ao comprometimento renal (GUTIERREZ *et al.*, 2018). Infelizmente o envolvimento renal é facilmente ignorado pelos médicos porque os sintomas clínicos são frequentemente pífidos (LUO *et al.*, 2019). Por isso, a triagem renal deve ser realizada pelo menos uma vez por ano em pacientes com SSp sistêmica, a fim de facilitar a detecção precoce de complicações renais (FRANÇOIS; MARIETTE, 2015).

Uma característica marcante da SSp é a formação de agregados linfocitários nas glândulas exócrinas inflamadas e a hiperatividade das células B (BLOKLAND *et al.*, 2019). A hipótese de linfomagênese na doença sugere que a estimulação contínua de células B por auto-antígenos, expressos anormalmente nas glândulas exócrinas, pode viabilizar o aumento da frequência de fatores pró-oncogênicos, que proporcionam uma elevação anormal da sobrevivência das células B, ampliando o risco da transformação maligna destas células (RETAMOZO *et al.*, 2019).

É importante salientar que a linfomagênese apresenta múltiplos estágios resultante da estimulação antigênica crônica e da desregulação imunológica e que as mutações oncogênicas clássicas não estão envolvidas na linfomagênese no contexto da SSp (MIELLE *et al.*, 2019).

Os linfomas na doença são principalmente do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) e se desenvolvem nas glândulas afetadas pela doença (NOCTURNE; MARIETTE, 2018). Dentre os linfomas associados a SSp, os linfomas MALT propriamente ditos e os subtipos de linfoma da zona marginal extranodal são os mais frequentes, seguidos de linfomas da zona marginal nodal e linfomas difusos de grandes células B (MIELLE *et al.*, 2019).

Os principais preditores clínicos do linfoma na SSp são: intumescência ininterrupta das glândulas salivares, esplenomegalia, linfadenopatias, púrpura palpável, crioglobulinemia, linfopenia (principalmente CD4 e células T), baixos níveis de proteínas do complemento e imunoglobulinas monoclonais detectáveis (NOCTURNE *et al.*, 2018).

É importante observar também que sintomas clínicos geralmente considerados em outros linfomas, como linfonodopatia, são freqüentemente percebidos na SSp, mesmo na ausência de proliferação clonal maligna e estão ligados apenas à ativação benigna das células B (KERAEN *et al.*, 2019).

A ligação entre SSp e linfoma pode ser exemplificada pelo tipo muito específico que ocorre em pacientes com a doença, eles são principalmente de células B com envolvimento extranodal primário das glândulas salivares (RETAMOZO *et al.*, 2019).

O linfoma não-Hodgkin é a complicação mais grave da SSp e se desenvolve em cerca de 5% dos pacientes. (CUI *et al.*, 2018). Seu risco de ocorrência foi previamente estimado em sete a 19 vezes maior que o da população em geral (ZHANG *et al.*, 2018). Esta desordem sistêmica, confere mortalidade prematura e elevada na SSp ocorre em cerca de 5-10% dos enfermos (HAMMITT *et al.*, 2017; BENCHABANE *et al.*, 2018a; RETAZOMOZO *et al.*, 2019).

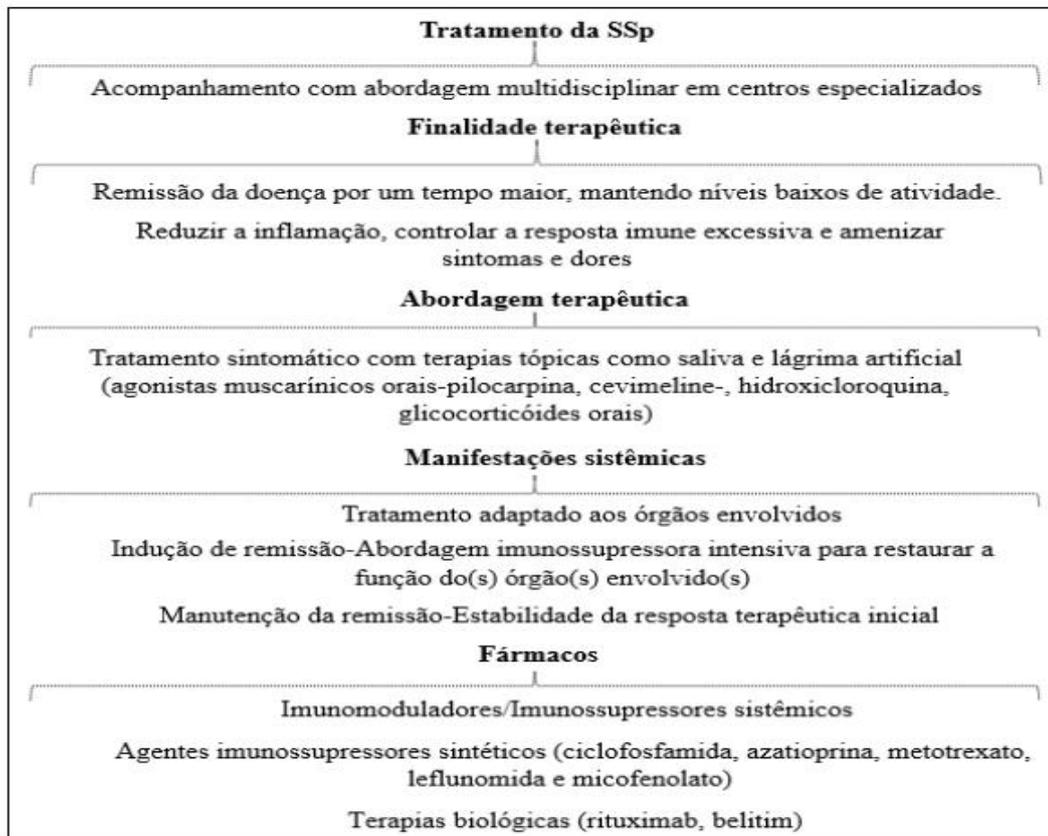
Além do linfoma não Hodgkin, o risco também é ampliado para linfoma marginal da zona da glândula de parótida (BENCHABANE *et al.*, 2018a). A atividade da doença é um importante fator de risco para o linfoma em pacientes com SSp e representa o estágio final da ativação crônica das células B (NOCTURNE; MARIETTE, 2018).

3.2.4 Tratamento da Síndrome de Sjogren

O tratamento, como regra, deve ser órgão-específico, com glicocorticóides e agentes imunossupressores limitados aos envoltimentos potencialmente graves; infelizmente, as evidências limitadas disponíveis para esses medicamentos, juntamente com o potencial desenvolvimento de eventos adversos graves, dificultam recomendações terapêuticas sólidas (RETAMOZO *et al.*, 2019).

O grupo EULAR (European League Against Rheumatism) desenvolveu um consenso para o manejo de pacientes com Síndrome de Sjögren, com medicamentos tópicos e sistêmicos, onde os medicamentos são utilizados conforme as fases da doença e sua gravidade (GOMIDES *et al.*, 2020).

As recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) para o tratamento da Síndrome de Sjogren primária estão resumidas no quadro 1.

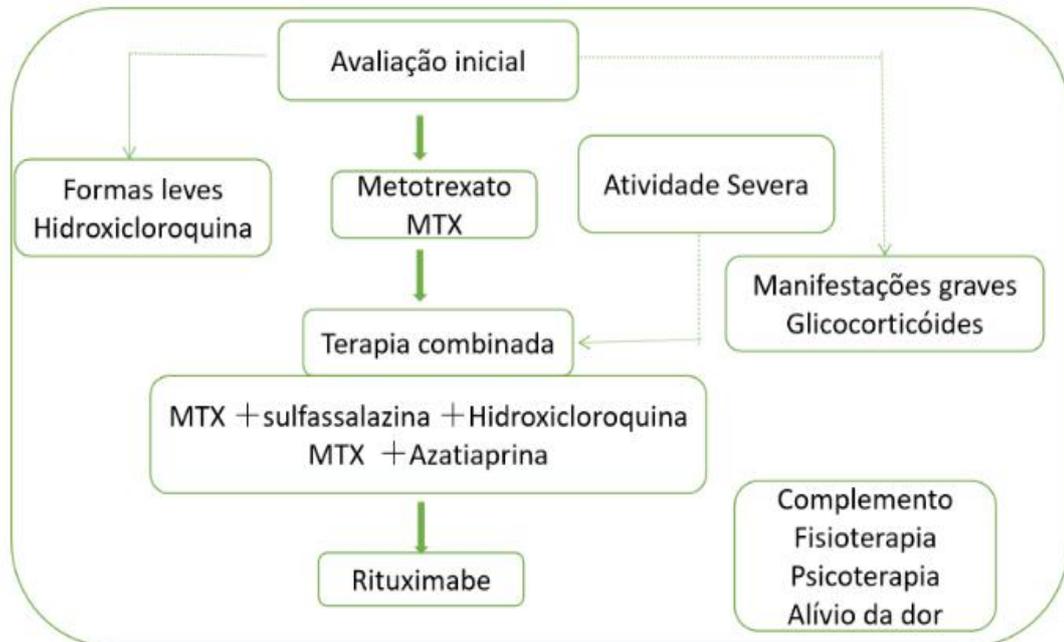
Quadro 1- Recomendações da SBR para o tratamento da SSp

Fonte: Gomides *et al.*, 2020 - SBR: Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Os glicocorticóides são utilizados para controlar a inflamação grave e os mais consumidos na SSp é a prednisona, porque apresenta eficácia na irrigação da glândula parótida e no alívio da deficiência do fluxo salivar ela controla também as manifestações graves da doença. (BEJARANO *et al.*, 2021).

O metotrexato (MTX) que é um agente imunomodulador altamente eficaz, constituindo a terapêutica basilar no tratamento das doenças autoimunes (VALDOLEIROS *et al.*, 2021). Um efeito colateral grave deste medicamento é a fibrose ou cirrose hepática (VAN *et al.*, 2020). A Azatioprina que é um imunossupressor da atividade ou da eficiência do sistema imunológico. É utilizado com mais frequência, em combinação com outros agentes (normalmente glicocorticóides). Um dos efeitos colaterais mais graves da Azatioprina são as citopenias hematológicas (LI *et al.*, 2017). O Rituximabe que é usado no tratamento de desordens autoimunes para melhorar os sintomas do paciente e reduzir os danos da doença ativa (BROWN *et al.*, 2014).

As Fases do tratamento usual das doenças autoimunes estão representadas na quadro 2.

Quadro 2 - Esquema terapêutico para a maioria das doenças autoimunes

Fonte: Adaptado de Ramos-Casals *et al.*, 2018.

Terapias locais e sintomáticas destinadas a controlar a secura nos olhos e na boca (saliva e lágrima artificial) e medicamentos sistêmicos, incluindo agentes modificadores da doença e drogas biológicas são também utilizadas nos pacientes SSp (NEGRINI *et al.*, 2021). O uso combinado de vitamina D melhora o tratamento padrão e o efeito dos medicamentos na SSp, e em várias outras doenças autoimunes (BUONDONNO *et al.*, 2017).

O surgimento de terapias biológicas aumentou o arsenal terapêutico disponível para tratar a SSp. Os produtos biológicos atualmente usados são predominantemente agentes direcionados às células B, mas estudos mais recentes estão avançando para a avaliação de citocinas específicas envolvidas na patogênese. Os avanços etiopatogênicos mais recentes estão lançando alguma luz na busca de novas terapias biológicas altamente seletivas, sem os efeitos adversos das drogas padrão atualmente utilizadas (corticosteróides e imunossupressores) (RETAMOZO *et al.*, 2019). Os testes oculares para monitorar com mais precisão a síndrome de Sjögren primária tornaram-se cada vez mais importantes, e novas terapêuticas para o tratamento local e sistêmico evoluem como resultado do aumento da compreensão dos mecanismos imunológicos e das vias moleculares na patogênese da síndrome de Sjögren primária (BJORDAL *et al.* 2020).

Tratamentos médicos não aliviam totalmente os sintomas da SSp e tratamentos alternativos também são sugeridos. A acupuntura pode ser usada para o alívio dos sintomas da doença com acompanhamento de longo prazo, como uma nova opção (JIANG *et al.*, 2017).

3.2.5 Citocinas e quimiocinas

Estudos atuais evidenciam uma estreita relação entre a expressão das citocinas e quimiocinas no desenvolvimento, progressão e ativação da doença porque elas são intensamente envolvidas na patogênese da SSp, quando ativadas (AOTA *et al.*, 2018; JONSSON *et al.*, 2018).

Os tipos de citocinas e suas quantidades nos pacientes com SSp dependem da gravidade da doença, por isso, seus níveis sofrem variações ao longo da enfermidade (MATSUI *et al.*, 2017). Isto ocorre porque as células ativadas aumentam a produção das citocinas e quimiocinas e estas impulsionam a patogênese (CHEN *et al.*, 2019). A medida dos níveis de citocinas e quimiocinas em pacientes com SSp é útil para revelar o status da doença. (CHEN *et al.*, 2019). Podemos citar como exemplos, o aumento de IL-2, IFN, IL-10, IL-6 que é comum a todos os pacientes com SSp (MATSUI *et al.*, 2017); e o aumento de BAFF, TNF, CCL2, CXCL9, CXCL10, CCL5 e IL-8, que se elevam a depender da gravidade da doença, isto é, quanto mais grave a doença maior são os seus níveis (PERTOVAARA *et al.*, 2016; NILSSON *et al.*, 2018). Serão descritas a seguir algumas citocinas e quimiocinas envolvidas com a Síndrome de Sjogren primária.

O Interferon (IFN) regula o sistema imunológico e controla doenças infecciosas. Induz um subconjunto de quimiocinas pró-inflamatórias que estimulam a migração de leucócitos e participam da regulação do tráfego de leucócitos através dos tecidos linfóides (MARSHALL *et al.*, 2017). Ele exerce um notável papel nas respostas autoimunes porque intensifica o processo inflamatório, estimulando macrófagos e células dendríticas (BOTH *et al.*, 2017) Tem efeito direto e indireto na estimulação de células dendríticas, linfócitos T, linfócitos B e células assassinas naturais (NK) capazes de produzir outras citocinas que desempenham um papel importante na mediação da inflamação na doença (ALUNNO *et al.*, 2015a; SANDHYA *et al.*, 2017a; MARSHALL *et al.*, 2017; GAN *et al.*, 2017; FONG *et al.*, 2019).

Sabe-se que ocorre aumento dos níveis de IFN nos tecidos das glândulas salivares e no sorode pacientes com a SSp e que as células dendríticas plasmocitoides, fontes de IFNs do tipo I, são recrutadas nas glândulas salivares de pacientes com SSp pelos complexos imunológicos que contém autoanticorpos anti-Ro ou anti-La e o autoantígenos correspondentes (MIELLE *et al.*, 2019). A produção excessiva de IFN influencia no início e na perpetuação da SSp (ALUNNO *et al.*, 2015a; PAPINSKA *et al.*, 2018). Foi demonstrado também que o IFN- γ e outras citocinas Th1 regulam a atividade imunológica na inflamação da mucosa oral mediada por células T (MARSHALL *et al.*, 2017). A assinatura do IFN está associada à superexpressão do BAFF na SSp e poderia explicar o vínculo entre a imunidade inata e adaptativa na doença (MIELLE *et al.*, 2019).

Geralmente, o fator ativador de células B (BAFF) é produzido por monócitos, macrófagos e células dendríticas e tem um papel crucial na maturação das células B e na sobrevivência de células plasmáticas (ITTAH *et al.*, 2006). Nos pacientes com SSp, as células T e B e as células do epitélio salivar também são capazes de secretar BAFF, por isso são encontrados níveis elevados nas glândulas salivares de pacientes com SSp. Este aumento se deve, principalmente, ao envolvimento patogênico das células epiteliais destas glândulas (SEROR *et al.*, 2015).

A produção excessiva de BAFF por células epiteliais promove a ativação de células B e a produção de autoanticorpos. As células epiteliais, liberam o autoantígeno e superexpressam o CD40, proporcionando um ambiente favorável à ativação crônica das células B (MARIETTE, 2018). Altos níveis de BAFF são encontrados também no soro de pacientes com SSp. Nas glândulas salivares, o BAFF é expressamente marcado por células epiteliais, linfócitos T ativados e por linfócitos B (MIELLE *et al.*, 2019). A superprodução de BAFF conduz à hiperatividade das células B, que por sua vez causa a liberação de auto anticorpos, principalmente contra proteínas ribonucleadas (anti-SS-A/Ro e anti-SS-B/La) (MASLINSKA *et al.*, 2015). Nas glândulas salivares de pacientes com SSp, foi observado um aumento do número de células B de memória específicas para anti-SS-A/Ro e anti-SS-B/La (NILSSON *et al.*, (2019) identificaram um aumento de BAAF no escarro induzido de pacientes com SSp, e entenderam que esta citocina era indicadora de processo inflamatório nas vias aéreas destes pacientes.

A expressão de IL-17 está significativamente aumentada em pacientes com SSp; ela participa do início e progressão da doença. Os níveis elevados desta

citocina no organismo se correlacionam com a gravidade da doença (ZHANG *et al.*, 2018) e ela está conectada à patogênese extra glandular da síndrome. A IL17 exerce um papel patogênico na indução de dano glandular e é um mau prognóstico para pacientes com SSp. Ela pode promover a expressão de quimiocinas, que podem causar destruição de órgãos (GAN *et al.*, 2017) estimulando a liberação de metaloproteinases, destruidoras de componentes da matriz extracelular comprometendo as glândulas exócrinas (ZHANG *et al.*, 2018).

A interleucina IL-17F se encontra também em níveis altamente elevados em diversos tipos de tecidos, incluindo fígado, pulmão e ovário de pacientes com SSp, revelando também sua intensa participação na patogênese extra glandular. O aumento IL-17F está associado com condições autoimunes mais graves, elevação dos níveis de autoanticorpos e maior atividade da doença. Da mesma forma, a co-expressão de IL-17 e IL-18 tem sido associada ao aumento da severidade da doença (GAN *et al.*, 2017; BOTH *et al.*, 2017).

Outras interleucinas com participação na SSp são as IL-21, potente cofator para a sobrevivência, proliferação e diferenciação de células plasmáticas da célula B, particularmente quando em sinergismo com o BAFF (PONTARINI *et al.*, 2018). A IL-15 que atua na proliferação e sobrevivência de células T e na proliferação e diferenciação de linfócitos B em células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas contribuindo com a exacerbação do processo inflamatório na doença (GAN *et al.*, 2017).

A IL-22, que se encontra elevada nas glândulas salivares e soro dos pacientes com SSp, está correlacionada com hipossalivação, presença de autoanticorpos e escore de foco linfocítico (CICCIA *et al.*, 2015). Esta interleucina funciona como um mediador de sinais entre o sistema imune e o ambiente não hematológico, podendo ativar várias vias de sinalização intracelular sendo importante no aumento da resposta da imunidade inata, proteção contra danos nos tecidos e reparo tecidual (LU *et al.*, 2016).

Os níveis de CCL5 estão relacionados com a secreção basal de lágrimas e a taxa de depuração de lágrimas na SSp (CHEN *et al.*, 2019). Pode ser considerada a quimiocina mais importante para as células T, envolvidas na fisiopatologia da doença do olho seco. (ELHUSSEINY *et al.*, 2019). O aumento da sua produção está associado as condições mediadas por células T, como condições autoimunes e inflamação das vias aéreas (MARSHALL *et al.*, 2017).

Na SSp, a CXCL9 controla a comunicação das citocinas e direciona as células T para as glândulas salivares sendo responsável pelo acúmulo dos infiltrados nestas glândulas (AOTA *et al.*, 2018a; GATLA *et al.*, 2019). São também quimioatraentes potentes para monócitos, células NK e células dendríticas (MIYABE *et al.*, 2019). É amplamente relatada como reguladora da invasão tumoral e sua dosagem pode ser útil para diagnóstico precoce da síndrome hemofagocítica associada ao linfoma (LAHS) (DING *et al.*, 2016; SONG *et al.*, 2019).

Evidências experimentais sustentam que a CXCL9 é uma das quimiocinas incluídas na angiogênese e na metástase, provavelmente porque está envolvida na polarização de macrófagos associados a tumores e motilidade das células tumorais, estas citocinas são induzidas por IFN- γ (DING *et al.*, 2016; BLOKLAND *et al.*, 2019; DANGAJ *et al.*, 2019).

Outros estudos associaram a CXCL9 à progressão da aterosclerose e a alguns tipos de cardiomiopatias, pois ela é altamente expressa em placas ateroscleróticas das artérias coronárias e recruta especificamente células Th1 portadoras de CXCR3 que aumentam o risco de ocorrências de infarto do miocárdio. Ela ativa fibroblastos cardíacos e esta associada ao agravamento da disfunção ventricular e fibrose cardíaca (MARSHALL *et al.*, 2017; LIN *et al.*, 2019).

Na SSp, as células epiteliais também promovem a organização do infiltrado linfóide, secretando diferentes citocinas e moléculas de adesão (MIELLE *et al.*, 2019). Dentre elas, está a quimiocina CXCL13 que é uma molécula solúvel produzida pelos fibroblastos das células do epitélio das glândulas salivares, ativadas pela produção excessiva de interferon (SANDHYA *et al.*, 2017a).

A CXCL13 facilita a atração precoce de uma variedade de populações de linfócitos inflamatórios na SSp, e desempenha um papel fundamental na atração de células imunes para se posicionarem dentro das glândulas. A expressão de CXCL13 se correlaciona com o aumento da organização linfóide em pacientes com SSp (BLOKLAND *et al.*, 2019; ASAM *et al.*, 2021).

3.2.6 Quimiocinas CXCL8/IL8, CXCL10/IP10, CCL2 e SSp

As quimiocinas são pequenas citocinas, que durante as respostas imunes e inflamatórias controlam a sobrevivência e as funções efetoras das células imunológicas (FANTUZZI *et al.*, 2019; BLOKLAND *et al.*, 2019). Elas comandam

função dos leucócitos e suas propriedades migratórias, sinalizando estas células, através de receptores expressos nos diferentes leucócitos (BLOKLAND *et al.*, 2019). Algumas são homeostáticas e regulam o tráfego fisiológico de células imunes através de tecidos e órgãos linfóides secundários e outras são induzíveis, recrutam leucócitos efetores ativados para os tecidos em resposta a estímulos imunológicos (DANGAJ *et al.*, 2019).

Com base na sua estrutura e propriedades de ligação, as quimiocinas são circunscritas em quatro grupos (CXCL, CCL, XCL e CX3CL), onde C representa cisteína e X ou X3 representa um ou três aminoácidos localizados entre os resíduos de cisteína N-terminal (LIN *et al.*, 2019).

As quimiocinas possuem várias atividades biológicas, dentre elas a capacidade de moldar a resposta imune, impulsionando a polarização e a função biológica de diferentes conjuntos de linfócitos (KARIN; RAZON, 2018). Elas se encontram alteradas em múltiplos processos patológicos autoimunes, incluindo a SSp (BLOKLAND *et al.*, 2019). Aota *et al.*, (2019), afirmaram que algumas estão envolvidas com o avanço e a progressão das lesões na SSp e RAZON *et al.*, (2018) alertaram sobre a participação das quimiocinas no desenvolvimento da doença. Foi observada uma expressão aprimorada de várias quimiocinas CCL e CXCL nas glândulas salivares e lacrimais de pacientes com SSp. (TAMHANE *et al.*, 2019).

As quimiocinas CXCL8/IL-8, CXCL10/IP1 e, CCL2, têm um papel importante no agravamento da SSp (PERTOVAARA *et al.*, 2016; NILSSON *et al.*, 2019).

A IL8 desempenha um papel importante na inflamação, por estar relacionada ao início e amplificação de respostas inflamatórias agudas; tem sido relatado também, seu envolvimento com a patogênese de algumas doenças autoimunes (XU *et al.*, 2016). A IL-8 é um indicador de doença inflamatória nas vias aéreas e seus níveis se encontram significativamente elevados no escarro induzido em pacientes com SSp, o que sugere um processo específico de doença inflamatória em andamento nas vias aéreas (NILSSON *et al.*, 2019).

Esta quimiocina é a chave do direcionamento e migração de neutrófilos, basófilos e linfócitos T (TAMHANE *et al.*, 2019). Ela recruta e ativa neutrófilos através do receptor de quimiocina acoplado à proteína G CXCR1 (BAKELE *et al.*, 2014) e apresenta também um potente efeito quimiotático nos eosinófilos (CHEN *et al.*, 2019). É secretada normalmente pelas células epiteliais da conjuntiva, havendo aumento

da sua expressão nos distúrbios inflamatórios. É causadora da sensação de dor (ELHUSSEIN *et al.*, 2019).

A IL8 é mediadora da resposta imune e angiogênica inata (FONG *et al.*, 2019). A sua identificação no líquido lacrimal auxilia na investigação da patogênese e da gravidade de diferentes tipos de olho seco, servindo para o diagnóstico e o monitoramento destes distúrbios (FONG *et al.*, 2019).

A IP10 é uma quimiocina induzida por interferon IFN- γ e pode ser produzida por diversas células, entre elas, células mononucleares do sangue periférico, fibroblastos, células endoteliais, queratinócitos, tireócitos, pré-adipócitos, etc, durante algumas respostas imunológicas. (DING *et al.*, 2016; ANTONELLI *et al.*, 2014). Exerce sua função através da ligação ao receptor 3 de quimiocina e parece contribuir para a patogenia de muitas doenças autoimunes, como a SS, DM1, DAIT, AR, LES entre outras. (ANTONELLI *et al.*, 2014).

A IP10 é quimioatraente para linfócitos Th1 (FERRARI *et al.*, 2019) que quando ativados aumentam a produção de IFN- γ e TNF- α que estimula as células-alvo a secretarem mais IP10, perpetuando assim, a cascata imune. É importante no direcionamento das células T CD4⁺ e CD8⁺ nas doenças inflamatórias autoimunes, e, além de atrair células T efetoras CD8⁺ e CD4⁺ para locais tumorais e inflamados, direciona a polarização e potencializa a função biológica dessas células. Esta quimiocina é também um quimioatraente potente para outras células hematológicas (AOTA *et al.*, 2018a; MIYABE *et al.*, 2019) e desempenha um papel considerável no infiltrado inflamatório (MARSHALL *et al.*, 2017).

A IP10 participa da acumulação de células monocíticas nos locais autoimunes e tumorais, direciona a mobilização de células monocíticas CCR2⁺ da medula óssea para o sangue e, posteriormente, para locais tumorais ou inflamatórios (KARIN *et al.*, 2018). Está correlacionada ao comprometimento neurocognitivo nas doenças autoimunes (LEHMANN *et al.*, 2019). Níveis séricos superiores a 38,9 pg/ml são preditivos de inflamação pulmonar (ARIKOGLU *et al.*, 2016).

A quimiocina CCL2 é um quimioatraente de leucócitos (monócitos, células T e células NK) para as regiões afetadas pela inflamação (MIYABE *et al.*, 2019) e é eficaz na avaliação de quatro matrizes oculares na doença do olho seco: lágrima, conjuntiva, humor aquoso e vítreo (TAMHANE *et al.*, 2019).

Há evidências de que muitas doenças neurológicas são atribuíveis a uma desregulação da expressão da CCL2. Ela desempenha um papel importante na

manutenção da integridade e função do cérebro e está relacionado ao comprometimento neurocognitivo das doenças autoimunes. Há evidências de que muitas doenças neurológicas são atribuíveis a uma desregulação da sua expressão (LEHMANN *et al.*, 2019).

A CCL2 se liga ao receptor de quimiocina CCR2, expresso por neurônios, astrócitos fetais humanos e células endoteliais microvasculares do cérebro. O seu aumento no organismo induz neurotoxicidade e neuroinflamação. Esta quimiocina também é capaz de aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica (LEHMANN *et al.*, 2019).

Ainda, a CCL2 participa da acumulação de células monocíticas nos locais autoimunes e tumorais, direciona a mobilização de células monocíticas CCR2⁺ da medula óssea para o sangue e, posteriormente, para locais tumorais ou inflamatórios (KARIN *et al.*, 2018). A CCL2 é um marcador eficaz em relação a quatro matrizes oculares: lágrimas, conjuntiva, humor aquoso e vítreo (TAMHANE *et al.*, 2019).

3.2.7 Deficiência e insuficiência de vitamina D na SSp e em outras doenças autoimunes

A vitamina D é um hormônio esteroide pertencente à classe dos secosteroides e tem como produto ativo a 1,25-dihidroxitamina D3 ou calcitriol (GARCÍA-CARRASCO *et al.*, 2015). Essa vitamina se liga ao receptor (VDR) presente na maioria das células do sistema imunológico e, também, em outros tipos celulares (medula óssea, timo, rins, pâncreas, próstata etc.) para exercer as suas funções. (SANDHYA *et al.*, 2017; NETTORE *et al.*, 2017).

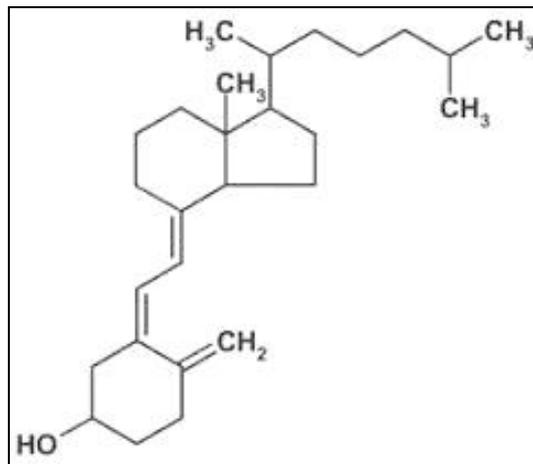
A principal função da vitamina D é auxiliar na formação e reabsorção óssea. Ou seja, ela tem um papel importante na fisiologia osteomineral, especialmente na regulação do cálcio e do fósforo, promovendo a absorção desses minerais pela mucosa intestinal. Contudo, variadas pesquisas afirmam que a vitamina D também pode auxiliar na prevenção de doenças autoimunes e melhorar a resposta ao tratamento das pacientes portadoras destas doenças. (ANDRADE *et al.*, 2018).

A vitamina D auxilia na prevenção de doenças autoimunes porque inibe células T patogênicas e expande consideravelmente o número de células T reguladoras; inibe a secreção de anticorpos e a produção de autoanticorpos pelas

células B; impede a diferenciação de macrófagos e células dendríticas; afeta a maturação e migração de subtipos de células dendríticas e influencia na produção de citocinas (ERTEN *et al.*, 2015; KRATZ *et al.*, 2018).

Em relação ao tratamento de paciente com doenças autoimunes a suplementação de vitamina D tem-se apresentado terapeuticamente efetiva (BRITO *et al.*, 2017). A estrutura química da vitamina D está representada na Figura 2:

Figura 2 - Estrutura química da 1,25-dihidroxitamina D3

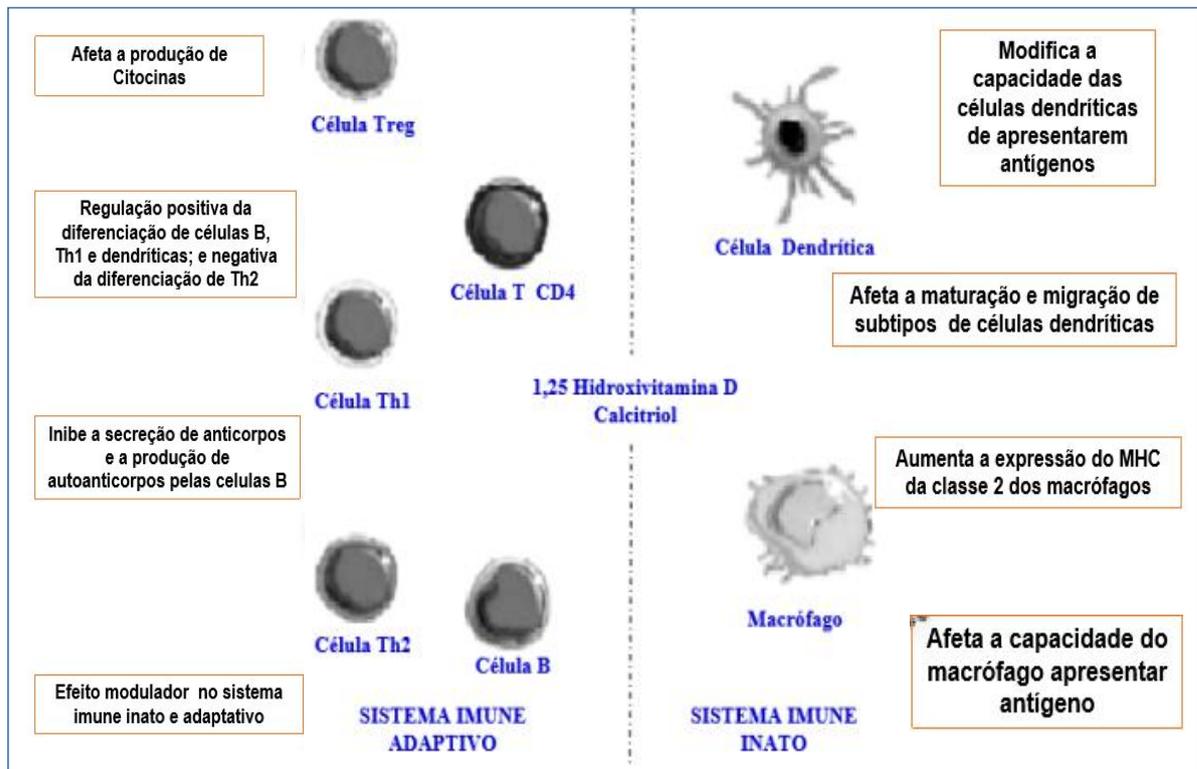


Fonte: Solomons *et al.* 2018.

A sinalização da vitamina D ligada ao seu receptor tem um papel supressor na autoimunidade e um efeito anti-inflamatório (SASSI *et al.*, 2018). Neste sentido ela controla a função imune em diferentes níveis e afeta diferentes tipos de células do sistema imunológico, influenciando significativamente na sua replicação, crescimento e diferenciação celular (ILLESCAS-MONTES *et al.*, 2019; SINGH *et al.*, 2019).

Algumas ações da vitamina D nas células do sistema imune estão resumidas na Figura 3.

Figura 3 - Forma ativa da vitamina D e seus efeitos imunomoduladores



Fonte: Infante *et al.*, 2019.

Não há dúvidas de que a vitamina D desempenha um importante papel no sistema imune e que, por este motivo, vem sendo reconhecida como moduladora das doenças autoimunes (NETTORE *et al.*, 2017; KRATZ *et al.*, 2018; WIMALAWANSA *et al.*, 2019), isto ocorre principalmente, pela sua capacidade de diminuir a probabilidade do desenvolvimento, de doenças autoimunes e de muitas outras enfermidades (GARCÍA-CARRASCO *et al.*, 2015; SANDHYA *et al.*, 2017).

No entanto tem se observado um aumento da prevalência da deficiência e da insuficiência desta vitamina, em populações de várias regiões no mundo (GIRI *et al.*, 2017). Mesmo em regiões tropicais observa-se este aumento, principalmente na população feminina. (WALTERS, 2019).

Estudos sobre a prevalência da hipovitaminose D no Brasil e em algumas regiões do mundo estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 - Deficiência ou insuficiência de vitamina D

Artigos	Prevalência	Idade	País	n
ESMAEILE <i>et al.</i> , 2019	Feminina	Todas	Irã	7504
MANIOS <i>et al.</i> , 2018	Feminina	Todas	Europa e Mediterrâneo	630.093
LOPES <i>et al.</i> , 2017	Feminina	21-47	Brasil	369
ARAÚJO <i>et al.</i> , 2017	Feminina	15-19	Brasil	220

Fonte: A autora, (2022).

O aumento desta prevalência vem sendo constante em todo o mundo (DURÁ-TRAVÉ *et al.*, 2017; LANDA *et al.*, 2020) e a sua gravidade está relacionada com a atuação imunomoduladora da vitamina D nas células imunes e a influência positiva nas células T reguladoras; pois a vitamina D age como anti-inflamatório, regulando negativamente os níveis de quimiocinas e protegendo o organismo do dano tecidual durante uma infecção (Polasiket *et al.*, 2017).

A hipovitaminose D é ainda mais grave na população feminina porque esta população também apresenta maior susceptibilidade às doenças autoimunes (ROICA *et al.*, 2019; PACHECO *et al.*, 2018) e um grande conjunto de evidências destaca o papel deste distúrbio em um grupo de diferentes patologias principalmente as de origem autoimune (VASILE *et al.*, 2016). A associação da hipovitaminose D com as doenças autoimunes vem sendo o cerne de várias pesquisas recentes.

Neste estudo, diferentes autores ratificaram que a hipovitaminose D era prevalente nas doenças autoimunes e se correlacionava com seus riscos e atividades (WATAD *et al.*, 2016; KRATZ *et al.*, 2018; WIMALAWANSA, 2019; ROCHA *et al.*, 2019); e outros autores discordaram destas associações (ZHENG *et al.*, 2016; POLASIK *et al.*, 2017; SIRBU *et al.*, 2020). A hipovitaminose D foi mencionada como fator de risco para doenças autoimunes em 88,9% dos artigos encontrados, os artigos sobre a SSp não continham esta informação. Sobre a prevalência da hipovitaminose D nas doenças autoimune 93% dos artigos confirmaram, inclusive os artigos sobre a SSp.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DA PESQUISA

A pesquisa incluiu um estudo de coorte analítico, de base hospitalar, com amostragem aleatória simples para pesquisar correlações entre quimiocinas e vitamina D na SSp e uma pesquisa descritiva para verificar o risco da Síndrome de Sjogren primária na deficiência de vitamina D.

4.2 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) e no Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas (LINAT)/PPGIT/UFPE. Os pacientes SSp foram abordados para sua inclusão na pesquisa e realização do procedimento de coleta de sangue no atendimento ambulatorial regular agendado pelo setor de reumatologia. As voluntárias do grupo controle realizaram a coleta no ambulatório de SSp no mesmo período.

4.3 PARTICIPANTES DA PESQUISA

Fizeram parte da pesquisa pacientes cadastrados no ambulatório de SSp do Serviço de Reumatologia do HC/UFPE (n=43) e voluntários sem a doença para compor o grupo controle (n=46) do estudo de coorte.

Para o estudo descritivo foram coletados nos bancos de dados, resultados das dosagens de vitamina D de 2977 pacientes cadastrados nas diversas clínicas do mesmo hospital.

4.4 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Para o grupo SSp foram incluídas pacientes do sexo feminino maiores de 18 anos, diagnosticadas com Síndrome de Sjogren Primária, segundo critérios ESSDAI (EULAR).

Para o grupo controle foram incluídas voluntárias do sexo feminino maiores de 18 anos, sem doenças autoimunes ou comorbidades.

4.5 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

No grupo SSp foram excluídas pacientes do sexo feminino, menores de 18 anos, com cadastro na Reumatologia HC/UFPE, ou pacientes com Síndrome de Sjogren secundária (SSp associada a outras doenças autoimunes).

No grupo controle foram excluídas pacientes do sexo feminino, menores de 18 anos ou que apresentavam algum tipo de doença autoimune ou comorbidade.

4.6 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE SANGUE

Para a obtenção das amostras foi realizada coleta por punção venosa, de 5 mL de sangue periférico, em tubo sem anticoagulante (tubo seco), após a retração do coágulo (2 horas à temperatura ambiente), o material foi centrifugado (3000rpm) e após a centrifugação, o soro foi armazenado em tubos eppendorf e criopreservados em temperatura de -80°C , no LINAT. No momento da dosagem das quimiocinas CCL-2, IP-10, IL-8 e da vitamina D o soro foi descongelado em temperatura ambiente.

4.7 DOSAGENS DE QUIMIOCINAS E VITAMINA D

Para as dosagens das quimiocinas os kits foram fornecidos por Biociences Pharmingen (BD) e Invitrogen. As quimiocinas CCL-2, IP-10 e IL-8 foram dosadas no soro das pacientes SSp e no grupo controle por ensaio imunoenzimático do tipo sanduíche (Enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA), no LINAT/UFPE. Os limites de detecção para cada quimiocina foram: para a CCL2 (Invitrogen) mínimo de 3,9 pg/mL e máximo de 500 pg/mL; para a IL8 (BD) mínimo de 1,5 pg/mL e máximo de 200 pg/mL; para a IP10 (BD) mínimo de 7,8 pg/mL e máximo de 500pg/mL.

A vitamina D foi dosada no soro por imunensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA) no ARCHITECT 2000 (HC/UFPE) e os reagentes foram fornecidos pela ABBOT. As dosagens foram realizadas conforme informações recomendadas pelos fornecedores do kit Architect 25-OH vitamin D. A linearidade do teste foi de 3,4 a 155,9 ng/ml. O valor de referência para a vitamina D no soro é ≥ 30 ng/ml conforme indicação da Sociedade Internacional de Reumatologia.

4.8 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados complementares (idade, sexo, sintomas, tratamento, resultados de exames, tempo da doença, etc.) foi realizada em prontuários, fichas de atendimento médico (em anexo) e planilhas eletrônicas dos arquivos médicos do hospital, disponibilizados pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), do HC-UFPE.

Para o estudo descritivo os dados foram independentes e não aleatórios. Dois bancos de dados do hospital foram consultados: O primeiro foi formado por pacientes do Hospital da Clínicas da UFPE (HC) com SSp (n=43). Os dados foram coletados de janeiro a dezembro do ano de 2019. Estes pacientes estavam distribuídos em 21 municípios do Estado de Pernambuco.

A segunda base de dados foi formada por pacientes de ambos os sexos cadastrados nas diversas clínicas (ambulatório e enfermaria) que realizaram dosagem de vitamina D na primavera do mesmo ano (setembro a dezembro) (n=2977). Os dados de ambos os bancos foram agregados por município, e os resultados foram empregados para procedimento da análise.

As características socioeconômicas dos municípios envolvidos como: população (pop), gastos do município com educação (educ), gastos do município com o SUS (sus) e transferências do fundo de participação do município (fpm) tiveram como fonte a contagem populacional e o sistema de contas nacionais do IBGE de 2012.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos com o número CAAE 34580720.5.0000.5208. Todos os indivíduos participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE-anexo) conforme exigência referida na resolução citada e nenhuma coleta foi realizada sem a autorização prévia dos voluntários.

4.10 ANÁLISE E PROCESSAMENTO DE DADOS

Os resultados provenientes das dosagens das quimiocinas e da vitamina D foram transferidos para um banco de dados, delineado pelo projeto, utilizando-se

planilha do Excel. A análise da frequência das variáveis de interesse e da associação entre elas foi realizada no programa SPSS para Windows versão 17.0. Variáveis categóricas foram apresentadas como números e proporções. Variáveis quantitativas foram testadas graficamente (com curvas de probabilidade normal) quanto à normalidade da distribuição. Variáveis com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio-padrão, as comparações entre os grupos foram realizadas através do teste t de Student. Variáveis quantitativas não-normais foram apresentadas como mediana e amplitude interquartis (AIQ) e as comparações entre grupos foram realizadas usando-se os testes de Mann-Whitney. As associações entre variáveis categóricas foram testadas usando-se o teste do qui-quadrado (χ^2) ou, quando este não foi apropriado, foi realizado o teste exato de Fisher. Foi adotado um intervalo de confiança de 95%.

O grau de concordância entre os critérios foi calculado através do Kappa, teste amplamente utilizado que pode ser definido como uma medida de associação usada para descrever e testar o grau de concordância (confiabilidade e precisão) de uma classificação. Valores maiores que 0,75 representam excelente concordância. Valores abaixo de 0,40 representam baixa concordância e valores situados entre 0,40 e 0,75 representam concordância mediana.

Para verificar a hipovitaminose D na população feminina as análises estatísticas foram realizadas em ANOVA. O nível de significância $P < 0,05$ foi estimado pelo método estatístico de Tukey. Foi efetivada uma avaliação do grau de evidência dos estudos utilizando a pirâmide de evidências científica para resolver a heterogeneidade nos desfechos das associações estudadas.

Para averiguar a correlação entre a deficiência de vitamina D e o risco de SSp sendo a variável dependente contínua, a estimação foi feita mediante regressão múltipla empregando Mínimos Quadrados Ordinários (MQO). A correção de White foi utilizada para controle por heterocedasticidade (CAMERON; TRIVEDI, 2005). Este método permitiu calcular a correlação entre as variáveis dependentes (SSp) e de interesse (def_VD) controlado pelas características do município e da amostra.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.

Participaram do estudo 42 pacientes do sexo feminino com a média de idade de $46,4 \pm 11,7$ (variação, 20 -76), diagnosticadas com SSp e cadastradas na Clínica de Síndrome de Sjogren Primária do setor de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE. O grupo controle foi formado por 45 pacientes, também do sexo feminino, com média de idade de $47,3 \pm 11,6$ (variação, 30 - 67) e que não apresentavam a doença.

5.2 VARIÁVEIS DE COMORBIDADE E CONDUTA DE TRATAMENTO DOS PACIENTES COM SSP

Outras variáveis também foram observadas no estudo: o índice de atividade da doença, ausência ou presença de comorbidade, linfoma, artralgia, envolvimento neurológico e medicamentos utilizados pelas pacientes como mostra a tabela 5.

Tabela 3 – População da amostra SSp e variáveis observadas no estudo

Variáveis	n	%
ESSDAI		
Baixa (0-5)	23	69,7
Moderado (6-10)	7	21,2
Alta (11-16)	3	9,1
Comorbidade		
Sim	28	66,7
Não	14	33,3
Linfoma		
Sim	2	4,8
Não	40	95,2
Artralgia		
Sim	22	52,4
Não	20	47,6
E.Neuro		
Sim	5	11,9
Não	37	88,1
Dispneia		
Sim	6	14,3
Não	36	85,7
MTX		
Sim	10	23,8
Não	32	76,2
Corticoide		
Sim	19	45,2

	Não	23	54,8
Hidroxicloroquina	Sim	5	11,9
	Não	37	88,1
RTX	Sim	2	4,8
	Não	40	95,2
Azatioprina	Sim	8	19,5
	Não	33	80,5
		Média ± DP (variação)	
Idade (anos)	46,4 ± 11,7 (20,0 – 76,0)		
Diagnóstico(m)	51,7 ± 33,3 (12,0 – 168,0)		
Vitamina D (ng/mL)	46,5 ± 15,5 (26,1 – 92,6)		

Fonte: A autora, (2022).

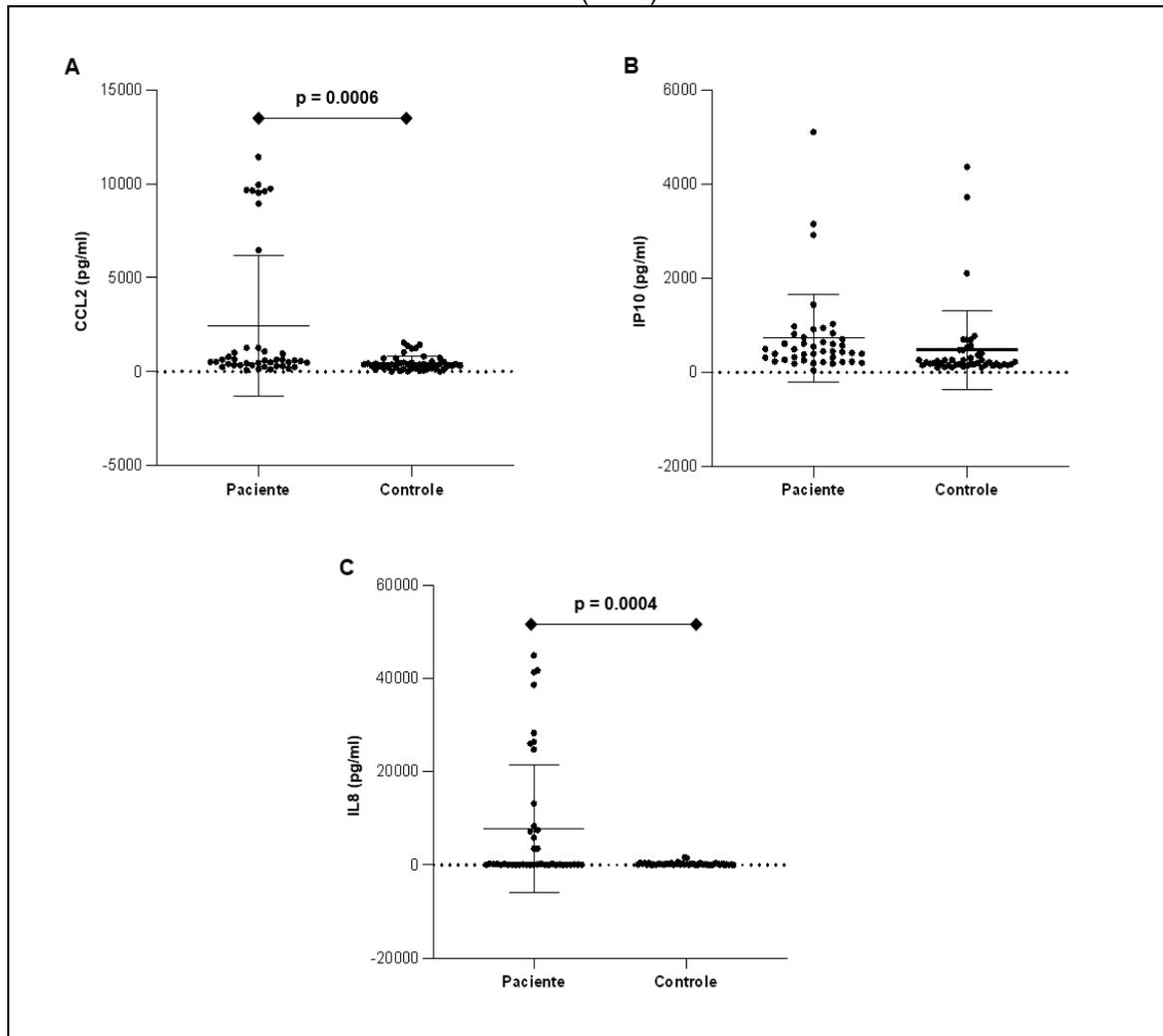
Legenda: ESSDAI = Atividade da doença; E. Neuro = Envolvimento neurológico; MTX = Metotrexato; RTX = Rituximabe.

A análises das variáveis mostrou que a maioria das pacientes (69,7%) apresentava um baixo índice de atividade sistêmica da síndrome de Sjögren (ESSDAI). No entanto, a maioria (66,7%) também apresentava comorbidades (diabetes, hipertensão) e artralgia (52,4%). O corticoide foi o medicamento mais utilizado (45,2%), seguido do metotrexato (23,8%).(Tabela 5). Com relação à dosagem de vitamina D, foi observada uma dosagem média de 46,5 ± 15,5 (26,1 – 92,6) ng/mL, sendo considerada uma dosagem com valor normal a partir dos valores de referência para essa vitamina (Normal ≥ 30ng/mL; deficiente < 20ng/mL).O tempo de diagnóstico da doença nas pacientes variou entre 51,7 ± 33,3 meses.

5.3 NÍVEIS SÉRICOS DAS QUIMIOCINAS CCL-2, IL-8 E IP-10 NOS GRUPOS SSP E CONTROLE

Os níveis séricos destas quimiocinas, nas pacientes SSp foram variáveis com tendências entre elevados a muito elevados, comparado com os valores de referência para indivíduos normais. As três quimiocinas analisadas estavam aumentadas no grupo SSp em comparação com o grupo controle, entretanto, só foram observadas diferenças estatisticamente significantes quando comparados os níveis séricos das quimiocinas CCL-2 ($p = 0,0006$) e IL-8 ($p = 0,004$) em pacientes versus controle. As dosagens das quimiocinas das pacientes com SSp e do grupo controle estão representadas na Figura 5 (A,B,C).

Figura 4 - Níveis Séricos das Quimiocinas CCL-2, IL-8 e IP-10 em pacientes com SSp (n=42) e grupo controle (n=46)



Fonte: A autora, 2022.

Legenda: Valores mínimos e máximos de detecção para dosagem no soro em pg/mL: IL-8 = 1,5 a 200; CCL-2 = 3,9 a 500; IP-10 = 7,8 a 500.

5.4 AVALIAÇÃO DAS QUIMIOCINAS CCL-2, IL-8 E IP-10 COM RELAÇÃO AOS LIMITES DE DETECÇÃO DO TESTE

Foram avaliados os valores séricos das quimiocinas CCL-2, IL-8 e IP-10 e comparados aos valores séricos mínimos e máximos de detecção pelo método utilizado para dosagem destas quimiocinas em pg/mL: IL-8 = 1,5 a 200; CCL-2 = 3,9 a 500; IP-10 = 7,8 a 500.

A comparação entre os valores das quimiocinas CCL-2, IL-8 e IP-10 detectadas no grupo de pacientes *versus* grupo controle foram feitas agrupando os

valores encontrados, levando-se em consideração dosagens dentro do limite de detecção, acima ou abaixo (Tabela 4).

Os resultados apontaram que a quimiocina CCL-2 estava acima do limite de detecção na maioria das pacientes com SSp (55,2%), além disso, esse grupo também apresentava sua maioria, acima do limite de detecção, quando comparado com o grupo controle (32,6%) ($p = <0,0001$). Outro ponto a destacar está no fato da maioria dos indivíduos que faziam parte do grupo controle estar abaixo dos limites de detecção do método utilizado (67,4%) (Tabela 4).

Foram observadas diferenças significantes quando comparado os valores de quimiocinas IL-8 do grupo SSp com o grupo controle ($p = 0,001$) (Tabela 4). apesar de ambos os grupos apresentarem 50% de valores acima e abaixo.

A maioria das pacientes apresentaram dosagens de IP-10 acima do limite de detecção (52,4%) quando comparada a grupo controle ($p = 0,001$).

Tabela 4 – Comparação entre as dosagens das quimiocinas CCL2, IL8 e IP10 detectadas no grupo de pacientes *versus* grupo controle através dos limites de detecção

Variáveis	Grupo		p-valor
	SSp n (%)	Controle n (%)	
CCL-2			
Acima	21 (55,2)	15 (32,6)	< 0,001 *
Abaixo	8 (21,1)	31 (67,4)	
Outlier	9 (23,7)	0 (0,0)	
IL-8			
Acima	11 (26,2)	23 (50,0)	0,001 **
Abaixo	21 (50,0)	23 (50,0)	
Outlier	10 (23,8)	0 (0,0)	
IP-10			
Acima	22 (52,4)	13 (28,3)	< 0,001 *
Abaixo	11 (26,2)	33 (71,7)	
Outlier	9 (21,4)	0 (0,0)	

Fonte: A autora, (2022).

Legenda: (*) Teste Exato de Fisher (**) Teste Qui-Quadrado.

5.5 QUIMIOCINAS E A VITAMINA D EM PACIENTES SSP COM DOENÇAS SISTÊMICAS

A associação entre as quimiocinas e a vitamina D em pacientes SSp com doenças sistêmicas foram descritas na tabela 6. De modo geral, foi observada uma relação fraca, mas, estatisticamente significativa entre todas as quimiocinas estudadas e o envolvimento neurológico (CCL-2, $p = 0,049$; IL-8, $p = 0,038$ e IP-10, $p = 0,05$). Com exceção da quimiocina IL-8, as quimiocinas CCL2 ($p = 0,049$) e IP-10 ($p = 0,05$) apresentaram dosagens aumentadas em pacientes com envolvimento neurológico quando comparado com as pacientes que não apresentavam este acometimento. A IL-8 ($p = 0,038$) expôs uma média de dosagem menor nas pacientes com envolvimento neurológico, quando comparado às que não tinham esse envolvimento.

Com relação à artralgia, foi observada uma relação com a quimiocina IL-8 e a vitamina D. Pacientes com artralgia apresentavam dosagens menores desta quimiocina quando comparada com pacientes que não apresentavam ($p = 0,048$). Já com relação à vitamina D, foi observado que pacientes com artralgia apresentavam valores menores desta vitamina, quando comparado às pacientes que não tinham artralgia ($p = 0,006$). No entanto, a média da dosagem de vitamina D estava dentro do limite de normalidade para ambos os casos (Tabela 6).

Tabela 5 – Relação das quimiocinas e vitamina D em pacientes SSp com doenças sistêmicas

Variáveis	Citocinas e Vitamina D			
	CCL-2 Média ± DP	IL-8 Média ± DP	IP-10 Média ± DP	Vitamina D Média ± DP
Comorbidade				
Sim	2425,7 ± 3641,7	7846,3 ± 12926,1	831,5 ± 1115,9	46,5 ± 14,3
Não	2483,1 ± 4122,1	7409,7 ± 15532,3	531,6 ± 239,6	46,5 ± 18,4
p-valor	0,168 *	0,873 *	0,747 *	0,998 **
Linfoma				
Sim	444,9 ± 264,6	1768,3 ± 2432,4	122,4 ± 117,9	52,2 ± 5,1
Não	2544,8 ± 3824,8	7997,4 ± 13931,6	762,0 ± 939,4	46,2 ± 15,8
p-valor	0,856 *	0,335 *	0,399 *	0,597 **

Artralgia				
Sim	2511,0 ± 3664,7	6153,5 ± 10341,8	840,3 ± 1144,2	40,1 ± 9,6
Não	2372,0 ± 3952,1	9402,8 ± 16690,2	611,8 ± 614,3	53,8 ± 17,8
p-valor	0,709 *	0,048 *	0,890 *	0,006 **
Env. Neurol				
Sim	6101,4 ± 5034,5	21025,8 ± 20193,6	1839,0 ± 2138,7	42,7 ± 11,4
Não	1950,7 ± 3340,5	5900,1 ± 11797,4	581,8 ± 525,8	47,0 ± 16,0
p-valor	0,049 *	0,038 *	0,050 *	0,565 **
Dispneia				
Sim	2197,8 ± 3625,0	7057,8 ± 10185,1	359,5 ± 242,7	38,5 ± 11,7
Não	2486,0 ± 3828,0	7807,9 ± 14270,6	793,5 ± 984,8	47,8 ± 15,8
p-valor	0,965 *	0,938 *	0,199 *	0,176 **

Fonte: A autora, (2022).

Legenda: (*) Teste t Student (**) Teste de Mann-Whitney.

5.6 ASSOCIAÇÃO DA DEFICIÊNCIA OU INSUFICIÊNCIA DE VITAMINA D COM A SSP

5.6.1 Características da amostra

Foi verificado o perfil de vitamina D de uma população de Pernambuco (n=2977) e calculadas as médias dos resultados de vitamina D agregadas por municípios (127). Foi também verificada a presença ou ausência de pacientes com SSP nos municípios da amostra.

A tabela 7, demonstra a proporção de pacientes do sexo feminino, idade média dos pacientes, população dos municípios e o PIB-per capita (produto interno bruto) (IBGE, 2012) da amostra.

Tabela 6 – Características dos municípios da amostra

Municípios	n	MvD	SSP	DefvD	IM	SF	Pop	PIB
Abreu e Lima	67	24.8	0	20	55.81	0.79	95,243	10,770.90
Afogados da Ingazeira	3	25.5	0	0	53.00	0.67	35,416	7,266.10
Agrestina	5	20.3	0	2	68.20	0.20	23,079	6,427.57
Água Preta	6	19.3	0	5	28.17	0.50	33,785	5,218.32
Alagoinha	2	23.7	0	0	58.00	1.00	13,741	5,632.34
Aliança	9	23.7	0	1	44.78	0.78	37,450	5,341.91

Altinho	2	27.5	0	1	33.00	1.00	22,371	5,158.35
Amaraji	4	22.0	0	1	41.75	1.00	22,035	5,787.24
Angelim	1	27.9	0	0	57.00	1.00	10,372	5,522.45
Aracoiaba	1	16.8	0	1	82.00	0.00	18,617	4,357.84
Araripina	1	32.4*	0	0	50.00	0.00	78,270	6,325.79
Arcoverde	13	23.8	0	5	43.38	0.69	69,880	8,303.56
Barra de Guabiraba	1	25.0	0	0	43.00	1.00	13,054	5,139.28
Barreiros	9	26.9	0	0	48.44	0.89	40,973	6,343.38
Belém de Maria	1	23.7	0	0	78.00	1.00	11,463	4,764.60
Belém de São Francisco	1	31.9*	0	0	66.00	0.00	20,260	6,518.48
Belo Jardim	11	24.2	1	3	52.00	0.91	72,996	13,352.70
Bezerros	12	22.9	0	3	53.58	0.67	58,864	7,423.72
Bom Conselho	1	24.0	0	0	27.00	1.00	45,983	7,019.43
Bom Jardim	15	26.5	0	5	55.60	0.73	37,949	5,416.42
Bonito	3	21.0	0	1	51.67	1.00	37,539	6,385.69
Brejo da Madre de Deus	4	20.7	0	2	41.25	0.75	46,248	5,177.67
Buenos Aires	6	24.9	0	1	36.50	0.83	12,618	5,180.02
Buíque	6	31.5*	0	1	37.50	0.67	53,304	6,520.11
Cabo de Santo Agostinho	64	22.5	0	22	58.56	0.72	189,222	31,741.80
Caetés	2	34.1*	0	1	28.00	0.50	26,946	5,297.53
Calçado	4	25.3	0	1	67.25	1.00	11,051	5,880.24
Calumbi	3	32.9*	0	0	62.00	1.00	5,643	5,690.70
Camaragibe	185	25.4	4	58	53.58	0.83	146,847	6,343.95
Camutanga	4	24.6	0	1	64.00	0.75	8,204	23,151.50
Capoeiras	2	23.0	0	0	50.00	1.00	19,599	5,785.71
Carpina	53	26.7	0	12	56.00	0.79	76,527	9,940.10
Caruaru	22	26.7	1	9	44.68	1.00	324,095	11,950.00
Catende	7	26.5	0	2	56.43	0.57	38,812	4,992.85
Chã de Alegria	13	24.2	0	3	59.54	0.92	12,601	5,068.25
Chã Grande	11	30.9*	0	1	41.27	0.73	20,399	6,195.97
Condado	12	22.0	0	4	50.83	0.92	24,658	5,520.18
Cumarú	1	30.9*	0	0	61.00	0.00	17,470	5,870.66
Cupira	2	25.7	0	1	51.00	0.50	23,114	6,180.07
Custódia	3	24.0	0	0	60.33	0.33	34,442	7,331.23
Escada	14	28.9	0	2	55.93	0.71	64,422	8,207.59
Exu	1	32.0*	0	0	47.00	0.00	31,518	5,411.27
Feira Nova	6	24.2	0	1	48.33	0.67	20,830	5,438.77
Ferreiros	2	27.2	0	0	50.00	1.00	11,537	6,183.97
Flores	3	25.0	0	0	44.67	0.67	22,162	4,661.36
Floresta	3	26.3	1	1	48.00	1.00	29,973	11,314.70
Frei Miguelinho	3	27.3	0	0	70.67	1.00	14,492	4,996.22
Gameleira	2	31.6*	0	1	59.50	1.00	28,503	4,613.20
Garanhuns	10	26.8	0	2	48.90	0.90	131,169	10,589.50
Glória do Goitá	9	28.1	0	4	55.44	1.00	29,241	5,072.56
Goiana	30	26.9	0	6	55.93	0.67	75,902	11,491.60
Gravatá	14	24.8	0	6	60.21	0.64	77,845	8,040.24

Ibimirim	1	16.0	0	1	13.00	1.00	27,349	5,732.20
Igarassu	49	25.2	1	13	54.67	0.69	105,003	14,008.20
Ilha de Itamaraca	4	26.7	0	1	49.25	0.50	22,794	6,344.34
Ingazeira*	2	28.8	1	0	58.50	1.00	4,486	6,038.89
Ipojuca	14	21.6	1	5	44.57	0.64	83,862	#####
Ipubi	4	22.2	0	1	16.75	0.50	28,887	5,966.10
Itaiba	3	27.2	0	0	43.67	1.00	26,175	6,471.90
Itambé**	5	38.5*	2	2	48.00	1.00	35,461	6,477.27
Itapetim	2	24.9	0	1	59.50	1.00	13,748	4,824.93
Itapissuma	12	27.0	0	5	55.17	0.75	24,321	30,407.60
Itaquitinga	11	28.4	0	2	51.45	0.73	16,221	7,707.51
Jaboatão dos Guararapes	412	24.7	8	127	57.64	0.75	654,786	14,478.20
Jaqueira	2	22.0	0	0	49.00	0.00	11,479	5,032.16
Joao Alfredo	5	21.7	0	3	49.40	0.60	31,305	5,586.99
Joaquim Nabuco	2	38.4*	1	0	48.00	0.50	15,751	8,971.08
Jurema	2	29.6	0	0	37.50	0.50	14,662	5,082.98
Lagoa do Itaenga	8	22.1	0	2	48.38	1.00	20,733	10,293.90
Lagoa dos Gatos**	2	13.7	0	2	42.50	1.00	15,731	4,943.30
Lajedo	4	14.6	0	3	35.25	0.75	37,296	6,645.57
Limoeiro	14	22.4	1	6	48.57	0.86	55,343	7,286.69
Macaparana	5	18.3	0	4	45.00	0.80	24,142	6,203.71
Machados	4	20.9	0	1	51.25	1.00	14,109	5,984.23
Maraial	3	22.2	0	2	65.33	0.67	11,961	4,981.65
Moreno	41	23.1	0	14	54.41	0.83	57,828	6,680.52
Nazaré da Mata	25	26.9	0	7	49.92	0.52	31,029	9,283.41
Olinda	107	26.6	0	24	54.09	0.70	379,271	9,723.19
Orobó	5	26.0	0	1	48.40	0.60	22,996	5,373.70
Ouricuri	1	37.4*	0	0	36.00	1.00	65,510	5,647.79
Palmares	7	27.7	1	1	59.57	0.71	60,091	8,878.68
Panelas	1	36.6*	0	0	22.00	1.00	26,005	4,915.43
Parnamirim	1	23.9	0	0	52.00	1.00	20,425	6,453.70
Passira	3	25.4	0	1	50.33	1.00	28,552	4,932.08
Paudalho	25	24.5	0	6	55.48	0.88	52,297	6,518.77
Paulista	153	24.0	0	50	54.74	0.71	306,239	9,161.07
Pedra	1	21.7	0	0	41.00	1.00	21,050	6,818.06
Pesqueira	4	19.8	0	1	59.25	0.75	63,519	6,920.22
Petrolândia	2	24.7	0	0	46.00	0.00	33,273	24,548.00
Petrolina	6	36.4*	1	1	45.67	0.50	305,352	12,399.00
Pombos	7	29.1	0	0	55.71	1.00	26,086	6,964.03
Primavera	2	25.4	0	0	52.00	0.50	13,705	8,640.83
Quipapá	1	25.2	0	0	82.00	0.00	24,495	5,188.66
Recife***	1052	24.8	8	321	55.73	0.75	####	23,679.10
Riacho das Almas	3	20.8	0	2	36.33	0.67	19,387	6,289.77
Ribeirão	6	30.2*	0	1	54.00	1.00	44,950	6,272.26
Rio Formoso	7	28.1	0	0	57.00	0.86	22,361	9,157.50
Sairé	2	23.1	0	1	68.50	0.50	10,877	7,618.37

Salgueiro	3	17.2	0	2	21.67	0.67	57,343	10,923.40
Saloá	3	28.6	1	2	43.00	1.00	15,355	5,593.37
Sanhoro	1	27.9	0	0	70.00	1.00	22,896	5,522.55
Santa Cruz do Capibaribe	4	21.5	0	2	56.50	0.75	91,891	8,336.88
Santa Maria da Boa Vista	2	17.6	0	1	56.00	1.00	39,816	7,643.25
Santa Maria do Cambuca	2	22.7	0	0	27.00	1.00	13,215	5,382.89
São Bento do Una	5	22.0	0	2	42.80	0.40	54,433	7,072.81
São João	3	24.2	0	0	55.33	1.00	21,549	5,864.01
Sao Joaquim do Monte	3	31.6*	0	0	51.67	0.33	20,586	5,382.55
Sao José da Coroa Grande	3	29.0	0	1	45.67	1.00	18,816	6,383.79
Sao José do Belmonte	3	28.4	0	0	53.67	1.00	32,763	5,292.27
Sao José do Egito	2	24.4	0	0	46.00	1.00	32,186	6,205.81
Sao Lourenço da Mata	81	26.0	0	20	56.27	0.79	104,782	6,794.39
Sao Vicente Ferrer	1	14.6	0	1	5.00	1.00	17,151	6,849.37
Serra Talhada	17	25.6	1	4	41.94	0.82	80,489	11,443.30
Sertania	3	34.1*	1	0	50.67	0.67	34,109	6,343.27
Sirinhaém	13	25.9	1	2	45.46	0.62	41,391	8,552.60
Surubim	21	27.5	0	5	52.81	0.86	59,751	7,295.12
Tabira	2	27.8	0	0	23.00	1.00	26,784	5,585.31
Tamandaré	6	31.0*	0	1	37.67	0.67	21,234	9,101.84
Timbaúba	34	24.4	2	12	51.06	0.91	53,360	9,281.38
Toritama	1	14.3	0	1	37.00	0.00	37,631	10,296.70
Tracunhaem	5	25.2	0	2	63.80	1.00	13,155	5,649.50
Triunfo	2	24.8	0	0	37.50	1.00	14,987	5,563.77
Venturosa	4	34.2*	1	0	38.75	1.00	16,823	6,491.91
Vertentes	3	27.5	0	0	48.67	1.00	18,716	5,702.54
Vicência	11	26.6	0	3	52.36	0.73	31,021	7,148.56
Vitória de Sto Antão	78	23.7	1	25	53.88	0.77	129,907	15,016.70

Fonte: A autora, (2022).

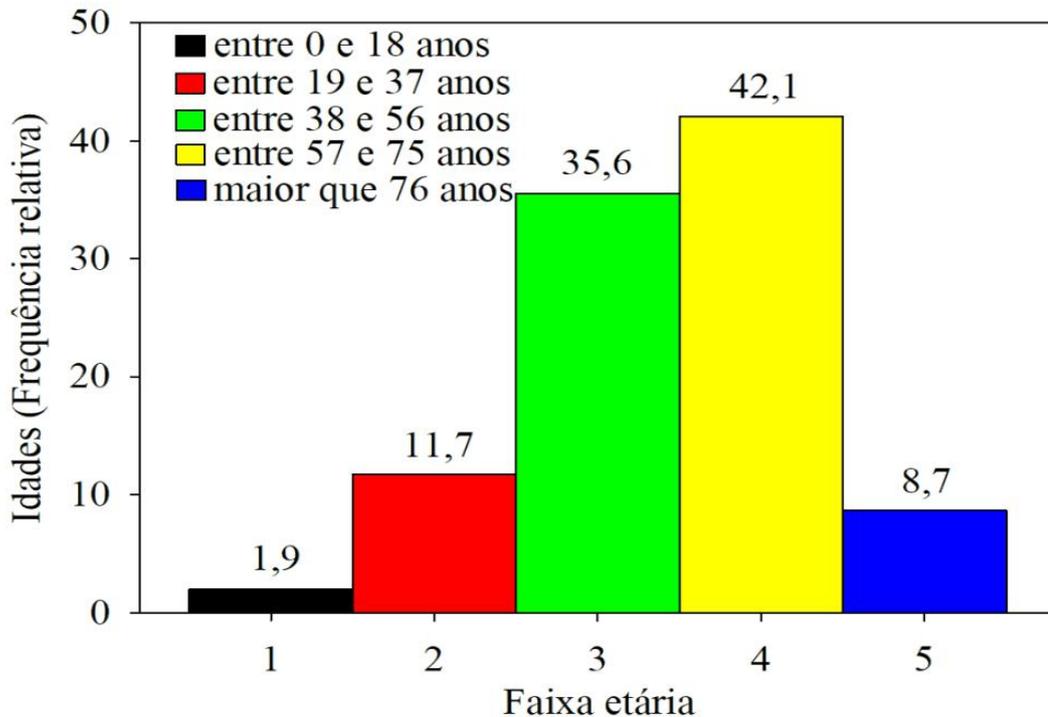
Legenda: n= número de pacientes da amostra; Mvd=média de vitamina D por município; SSp= número de pacientes com SSp por município; Def_vD=número de pacientes com deficiência de vitamina D nos municípios; IM= idade média dos pacientes por município; SF=proporção de mulheres que dosaram vitamina D por município; pop=população do município; PIB= PIB per capita de cada município.

O município com maior população na amostra foi Recife*** e o de menor população Ingazeira*. No geral, 12,6 % dos municípios apresentaram média de vitamina D normal ($D \geq 30$ ng/ml) e 87,4% hipovitaminose D ($D < 30$ ng/mL). Entre os municípios com hipovitaminose D, 93,7 apresentavam insuficiência e 6,3 % deficiência de vitamina D. A deficiência desta vitamina ($D < 20$ ng/mL) foi identificada em 592 pacientes, entre eles 321 foram de Recife***.

Os municípios com os maiores PIB per capita foram Cabo de Sto Agostinho e Itapissuma, ambos com insuficiênciade vitamina D (≥ 20 ng/mL e < 30 ng/mL). Na

figura 6, pode ser observada faixa etária dos pacientes envolvidos no estudo. Na amostra, 11,4% dos pacientes eram idosos e 85% eram do sexo feminino.

Figura 5 - Frequência relativa da amostra fragmentada em intervalos de idade



Fonte: A autora, (2022).

A faixa etária predominante na amostra foi entre 38 e 75 anos (77,7%). A menor faixa etária foi entre 0 e 18 anos (4%). A análise de regressão para a correlação entre os níveis de vitamina D e a idade não foi estatisticamente significativa.

Foi observada uma maior prevalência de hipovitaminose D em pacientes do sexo feminino na amostra analisada. E no mesmo banco de dados, foram avaliadas dosagens de vitamina D de 1.650 pacientes do sexo feminino de Recife e municípios circunvizinhos. A amostra de Recife (n=650) foi subdividida em 68 grupos relacionados aos logradouros (bairros) das pacientes; e a amostra referente às cidades circunvizinhas (n=1.000) foi fragmentada em 15 grupos.

A relação das médias de vitamina D da amostra feminina de Recife, agregadas por bairros, está representada na Tabela 8.

Tabela 7 - Dosagem média de vitamina D na amostra feminina da cidade de Recife

nº	Bairro	Média (\pm EP)	Sign	CV (%)	n
	Padrão de normalidade	40,00 \pm 10,00	a		
1	Afogados	25,52 \pm 1,51	b	18,7	10
2	Água Fria	22,32 \pm 2,14	b	21,5	5
3	Alto José Bonifácio	15,78 \pm 3,50	b	44,4	4
4	Alto José do Pinho	15,80 \pm 3,47	b	44,2	4
5	Alto Santa Terezinha	27,70 \pm 0,00	b	----	1
6	Apipucos	14,20 \pm 0,00	b	----	1
7	Areias	20,96 \pm 1,69	b	33,2	17
8	Arruda	15,10 \pm 1,10	b	10,3	2
9	Ausência de dados	----	--	----	----
10	Barro	20,42 \pm 1,76	b	31,0	13
11	Beberibe	24,25 \pm 6,45	b	37,6	2
12	Boa Viagem	19,85 \pm 1,21	b	26,5	19
13	Boa Vista	23,55 \pm 3,68	b	31,3	4
14	Bomba do Hemetério	22,80 \pm 6,96	b	52,9	3
15	Bongi	21,00 \pm 2,14	b	17,6	3
16	Brasília Teimosa	16,48 \pm 3,55	b	43,1	4
17	Brasilit	26,02 \pm 4,43	b	41,7	6
18	Brejo da Guabiraba	22,95 \pm 3,04	b	32,5	6
19	Brejo de Beberibe	26,93 \pm 3,24	b	20,9	3
20	Campo Grande	25,74 \pm 1,54	b	18,0	9
21	Casa Amarela	23,76 \pm 1,85	b	25,8	11
22	Casa Forte	21,60 \pm 0,00	b	----	1
23	Caxangá	24,29 \pm 1,27	b	10,4	4
24	Centro	24,08 \pm 1,78	b	26,7	13
25	Cidade Universitária	21,83 \pm 1,09	b	18,0	13
27	Coelhos	18,92 \pm 0,41	b	3,1	2
28	Cohab	22,26 \pm 2,15	b	32,9	41
29	Coqueiral	28,15 \pm 2,72	b	23,6	6
30	Cordeiro	23,40 \pm 1,30	b	29,5	28
31	Córrego do Jenipapo	18,60 \pm 4,04	b	43,4	4
32	Curado	20,54 \pm 1,36	b	22,0	11
33	Dois Carneiros	16,80 \pm 0,00	b	----	1
34	Dois Irmãos	22,69 \pm 1,21	b	13,1	6
35	Dois Unidos	26,08 \pm 4,01	b	30,8	4
36	Encruzilhada	17,98 \pm 1,63	b	12,8	2
37	Engenho do Meio	22,85 \pm 1,75	b	31,6	17

38	Espinheiro	25,93 ± 2,59	b	20,0	4
39	Estância	24,20 ± 4,21	b	42,7	6
40	Graças	27,00 ± 1,30	b	6,8	2
41	Ibura	23,26 ± 1,25	b	29,5	30
42	Ilha Joana Bezerra	23,30 ± 1,53	b	13,1	4
43	Imbiribeira	24,54 ± 2,38	b	33,6	12
44	Ipsep	22,25 ± 1,87	b	32,5	15
45	Iputinga	22,62 ± 1,15	b	33,4	43
46	Jardim São Paulo	23,41 ± 1,24	b	29,5	31
47	Jardim Uchoa	25,20 ± 0,00	b	----	1
48	Jiquiá	23,40 ± 0,00	b	----	1
49	Jordão	24,76 ± 3,53	b	31,8	5
50	Linha do Tiro	24,63 ± 2,47	b	20,1	4
51	Macaxeira	17,65 ± 3,05	b	24,4	2
52	Madalena	22,99 ± 2,89	b	37,7	9
53	Mangueira	21,20 ± 0,00	b	----	1
54	Monsenhor Fabricio	23,30 ± 0,00	b	----	1
55	Mustardinha	25,23 ± 4,60	b	31,6	3
56	Nova Descoberta	21,64 ± 2,73	b	33,3	7
57	Pina	20,81 ± 1,95	b	29,6	10
58	Prado	22,84 ± 1,33	b	15,4	7
59	San Martin	24,28 ± 1,89	b	24,6	10
60	Sancho	21,09 ± 4,06	b	43,0	5
61	Santo Amaro	27,40 ± 1,32	b	8,4	3
62	Sítio dos Pintos	18,05 ± 3,19	b	39,5	5
63	Tamarineira	14,90 ± 0,00	b	----	1
64	Tejipió	22,83 ± 1,95	b	27,0	10
65	Torre	19,90 ± 1,59	b	19,5	6
66	Torrões	23,47 ± 1,39	b	30,3	26
67	Totó	25,50 ± 3,62	b	34,8	6
68	Várzea	23,65 ± 0,81	b	34,8	102
69	Vasco da Gama	21,84 ± 5,23	b	53,6	5

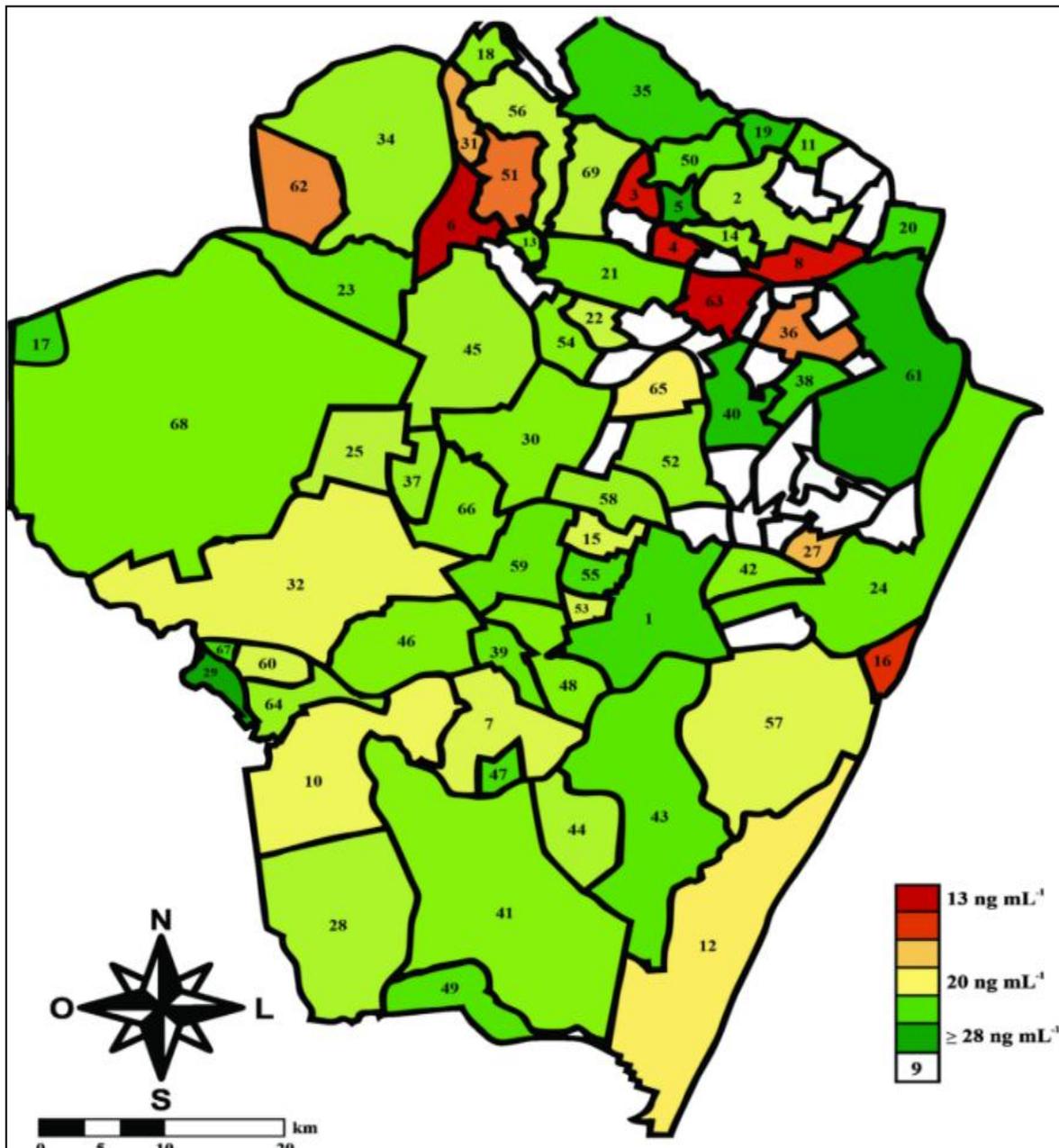
Nota: Teste de Tukey, $p < 0.0001$. Os valores representam a média do erro padrão ($\pm EP$), levando em consideração o n amostral de cada bairro. O coeficiente de variação das médias amostrais (CV) denota a homogeneidade da amostra. Letras diferentes denotam diferenças significativas (Tukey, $p < 0.0001$), comparada com o padrão de normalidade internacional. O coeficiente de variação (CV) denota a homogeneidade da amostra, considerando o n amostral de cada bairro.

Em Recife foi observada hipovitaminose D (< 30 ng/mL) em toda a amostra feminina com grau variável: cerca de 20,3% dos bairros apresentaram deficiência de vitamina D (≤ 20 ng/mL) e 79,7%, insuficiência (≥ 20 ng/mL < 30 ng/mL). As menores

médias de vitamina D foi observada nos bairros Alto José Bonifácio, Alto José do Pinho, Apipucos, Arruda e Tamarineira com médias de vitamina D entre 14,2 ng/mL a 15,8 ng/mL.

Estes dados podem ser visualizados no mapa de densidade de cor (Figura 6).

Figura 6 - Distribuição geoespacial da hipovitaminose D nos bairros de Recife



Fonte: A autora, (2022).

Nota: as cores do mapa são representadas pela legenda à direita. Cores quentes representam deficiência de Vitamina D e cores frias, insuficiência de vitamina D. A cor branca representa os bairros não incluídos. Para a escala de cor, foi utilizada a função corplot no Sigmaplot 8.0. Para detalhes do nome dos bairros, vide Tabela 6.

Os bairros da Região Norte do Recife concentraram quase toda a população com deficiência preocupante de vitamina D. Uma grande deficiência também foi identificada nos bairros do litoral de Recife.

A amostra referente aos municípios circunvizinhos ($n = 1000$) foi fragmentada em 15 grupos, representando cada município. Os resultados de vitamina D encontrados nas amostras das cidades circunvizinhas foram semelhantes aos de Recife.

A relação das médias de vitamina D de Recife e das 15 cidades incluídas no estudo, o erro padrão e o coeficiente de variação das amostras estão descritos na tabela 9.

Tabela 8 – Dosagem média de vitamina D(ng/mL)

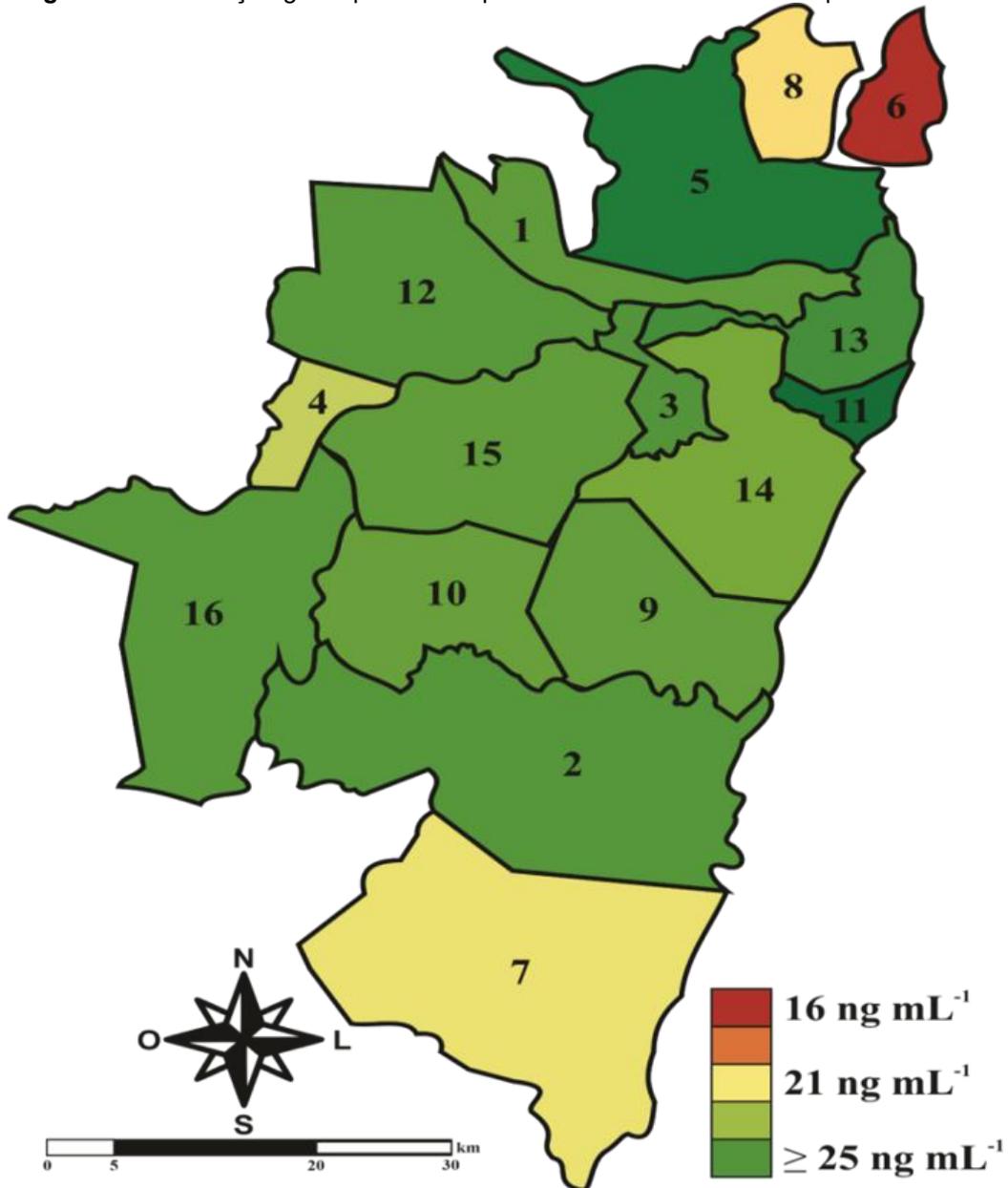
nº	Cidade	Média (\pm EP)	Signific*	CV (%)	n amostral
Padrão de normalidade		40,00 \pm 10,00	a		
1	Abreu e Lima	23,36 \pm 1,06	bc	31,5	48
2	Cabo de Santo Agostinho	23,62 \pm 1,03	bc	29,3	45
3	Camaragibe	23,65 \pm 0,62	bc	31,1	143
4	Chã de Alegria	21,21 \pm 1,46	bc	22,9	22
5	Igarassu	24,81 \pm 1,49	bc	33,9	32
6	Ilha de Itamaracá	16,70 \pm 2,25	c	23,3	3
7	Ipojuca*	20,41 \pm 1,55	bc	20,2	7
8	Itapissuma	19,84 \pm 2,42	bc	27,3	5
9	Jaboatão dos Guararapes*	23,25 \pm 0,40	bc	30,5	315
10	Moreno	23,16 \pm 1,44	bc	36,2	34
11	Olinda	25,42 \pm 0,77	b	26,5	76
12	Paudalho	23,50 \pm 1,56	bc	30,5	21
13	Paulista	24,00 \pm 0,59	bc	26,5	116
14	Recife*	22,76 \pm 0,27	bc	30,9	656
15	São Lourenço da Mata	23,32 \pm 0,73	bc	25,0	64
16	Vitória de Santo Antão	23,53 \pm 0,91	bc	29,5	58

Fonte: A autora, (2022).

Legenda: Vitamina D(ng/mL) na amostra feminina de Recife e cidades circunvizinhas. Os valores representam a média (\pm EP), levando em consideração o n amostral. Letras diferentes denotam diferenças significativas (Tukey, $p < 0.0001$), comparada com o padrão de normalidade internacional. O coeficiente de variação (CV) denota a homogeneidade da amostra, considerando o n amostral de cada cidade.

Foi observada hipovitaminose D em 100% da população feminina das cidades circunvizinhas à Recife, como pode ser observado no mapa de densidade de cor da Figura 7.

Figura 7 - Distribuição geoespacial da hipovitaminose D nos 16 municípios do Estado



Fonte: A autora, (2022).

Nota: as cores do mapa são representadas pela legenda da direita. Cores quentes representam deficiência de Vitamina D, e cores frias representam insuficiência de vitamina D. Para detalhes do nome dos bairros, vide tabela. *Para escala de cor, utilizou-se a função *corplot* no *Sigmaplot* 8.0 e a arte processada em *Corel Draw* 2020.

As médias de vitamina D das cidades circunvizinhas foram semelhantes às de Recife e o grau de hipovitaminose D também foi variável: 13,3% apresentaram deficiência (≤ 20 ng/mL) e 86,7%, insuficiência (≥ 20 ng/mL < 30 ng/mL) de vitamina D.

Entre estes municípios seis apresentaram pacientes com SSp e hipovitaminose D (Tabela 10). Jaboatão dos Guararapes* e Recife* apresentaram o maior número de pacientes com SSp e Ipojuca* a menor média de vitamina D no grupo feminino.

Tabela 9 - População feminina com SSp em Recife e cidades circunvizinhas

Municípios	SSp	Média (\pm EP)
Recife	8	22,76 \pm 0,27
Jaboatão dos Guararapes	8	23,25 \pm 0,40
Camaragibe	4	23,65 \pm 0,62
Igarassu	1	24,81 \pm 1,49
Ipojuca	1	20,41 \pm 1,55
Vitória de Santo Antão	1	23,53 \pm 0,91

Fonte: A autora, (2022).

5.6.2 Deficiência de vitamina D nos municípios com pacientes SSp

As características das cidades com pacientes SSp e com deficiência de Vitamina D estão representadas na Tabela 11.

Tabela 10 - Deficiência de vitamina D e aspectos socioeconômicos dos municípios

Municípios	SSp	def_vd	SF	Idoso	Lnpop	Lneduc	Insus	Lnfpm
Belo Jardim	1	3	0.90	0.30	11.20	6.14	4.91	5.98
Camaragibe***	4	58	0.83	0.40	11.94	5.04	5.64	6.14
Caruaru	1	9	1.00	0.05	12.69	5.67	5.22	5.42
Floresta	1	1	1.00	0.00	10.31	6.23	5.25	6.25
Igarassu	1	13	0.69	0.46	11.62	5.68	4.93	5.76
Ingazeira**	1	0	1.00	1.00	8.41	6.41	5.47	7.30
Ipojuca	1	5	0.62	0.38	11.40	6.18	1.00	5.85
Itambé	2	2	1.00	0.00	10.48	6.04	5.42	6.21
Jaboatão dos Guararapes*	8	127	0.75	0.50	13.43	5.22	4.93	4.68
Joaquim Nabuco	1	0	0.00	0.00	9.66	6.53	5.08	6.51
Limoeiro	1	6	0.85	0.31	10.92	5.75	5.41	6.08
Palmares	1	1	0.67	0.50	11.00	5.97	5.43	6.00
Petrolina	1	1	0.40	0.00	12.63	5.85	5.45	5.48
Recife*	8	321	0.75	0.46	14.29	5.06	5.38	5.57
Saloá	1	2	1.00	0.00	9.64	6.50	5.14	6.58
Serra Talhada	1	4	0.81	0.19	11.30	5.86	5.45	5.88
Sertania	1	0	0.50	0.50	10.44	6.06	5.04	6.25
Sirinhaem	1	2	0.58	0.00	10.63	6.18	4.80	6.17
Timbauba***	2	12	0.91	0.47	10.88	5.93	5.62	6.12

Venturosa	1	0	1.00	0.33	9.73	6.21	5.42	6.49
Vitória de Santo Antão	1	25	0.77	0.36	11.77	5.96	5.57	5.72

Fonte: A autora, (2022).

Legenda: SSp= SSp no município; def_vd=deficiência de vitamina D; Idoso=Proporção; Inpop=População log; Ineduc=log gastos per capita com educação; Insus=log gastos per capita com o SUS; Infpm=Transferências Fundo de Participação do Município; SF=proporção de mulheres que dosaram vitamina D; pop=população; PIB= PIB per capita

Foi observado que 1896 pacientes residiam nos mesmos 21 municípios dos pacientes SSp e também que 592 pacientes do total da amostra apresentavam deficiência de vitamina D (<20) (def_vd). Entre os municípios com SSp 34,7% apresentaram insuficiência de vitamina D ($D \geq 20 \text{ng/mL} < 30 \text{ng/mL}$) e 65,3% deficiência ($D < 20 \text{ng/mL}$).

Entre os 21 municípios, Jaboatão dos Guararapes* e Recife*, apresentaram o maior número de pacientes com SSp (8) e também a maior média (81%) de pacientes com deficiência de vitamina D ($D \leq 20 \text{ng/mL}$). Os Gastos per capita com educação entre os 21 municípios são semelhantes. Quanto as transferências per capitas do Fundo de Participação do Município, Ingazeira** ocupa o primeiro lugar e Jaboatão dos Guararapes*, o último. Em relação aos gastos per capita com o SUS os municípios de Camaragibe*** e Timbaúba*** apresentam os maiores gastos e Jaboatão dos Guararapes e Sirinhaem os menores gastos. Recife ocupa a terceira posição em relação aos investimentos no SUS, Camaragibe e Timbaúba, ocupam as duas primeiras, respectivamente. Um total de oito variáveis descritivas foram observadas nos municípios que apresentavam pacientes com SSp (Tabela 12). O valor mínimo de pacientes com SSp nos municípios foi de 1 e o máximo de 8.

A tabela 12, contém os resultados da análise descritiva das variáveis estudadas nos municípios com pacientes SSp.

Tabela 11 - Análise descritiva das variáveis

Variáveis	n	Média	Desvio Padrão	Min	Max
ssp	21	1.9	2.1	1	8
def_vD	21	28.2	73.1	0	321
mulher	21	0.8	0.2	0	1
idoso	21	0.3	0.3	0	1
tpop	21	186.563.3	360.970.6	4.486	1.608.488
educ_pc	21	403.13	147.66	153.13	681.00
sus_pc	21	191.33	64.75	0.00	281.28
fpm_pc	21	469.48	277.01	107.63	1477.66

Fonte: A autora, (2022).

Legenda: n= pacientes da amostra; SSp=pacientes SSp; Def_vD=pacientes com deficiência de vitamina D; tpop=população; educ_pc=Gastos per capita com educação; sus_pc= Gastos per capita com o SUS, fpm_pc=Transferência per capita do Fundo de Participação.

5.6.3 Análise de regressão por Mínimos Quadrados Ordinários (MQO)

Foi realizada uma análise de regressão por MQO (Mínimos Quadrados Ordinários), onde a variável dependente é representada pelo número de pacientes SSp nos municípios de Pernambuco no ano de 2019.

A tabela 13 descreve os coeficientes resultantes da regressão de MQO. O modelo (1) representa os resultados para a amostra completa e o (2) representa os resultados para as amostras sem a cidade de Recife..

Tabela 12 - Análise de regressão por MQO

	(1)	p-valor	(2)	p-valor
def_vd	0.031*	0.000	0.056*	0.000
mulher	-0.121	0.775	0.031	0.919
idoso	-0.343	0.610	-0.580	0.285
Inpop	-2.187*	0.004	-0.637	0.347
Infpm	-3.803*	0.010	-0.697	0.462
Ineduc	-3.003*	0.022	-0.779	0.497
Insus	-0.083	0.327	-0.037	0.679
_cons	66.746*	0.003	17.045	0.401
n		21		20
R2 ajustado		0.93		0.95

Fonte: A autora, (2022).

Nota: (1) modelo com os 21 municípios; (2) Modelo sem a cidade do Recife. Valores com * são significantes a 5%.

Foi observada uma regressão robusta a heterocedasticidade. Os resultados do modelo (1) indicam uma correlação positiva e significativa entre a deficiência de vitamina D (< 20ng/mL) e o número de casos de SSp ($p < 0.05$) nas cidades estudadas. Ou seja, “controlando” pelas características dos municípios e da amostra, uma maior “presença” de deficiência de Vitamina – D na população, está correlacionada com um aumento no número de casos de SSp nos municípios do estudo.

A estimação de (2) corresponde a um teste de robustez, realizado no intuito de verificar se a correlação encontrada no modelo (1) poderia ter sido influenciada pelo fato de Recife ser a mais populosa das cidades, e, por conseguinte, apresentar tanto o maior número de pessoas acometidas pela SSp, como pela deficiência em Vitamina – D. O fato de em (2) a variável de interesse (def_vD) continuar positiva e significativa ($p < 0,05$) corrobora com a hipótese da tese que a presença da deficiência de Vitamina-D em uma população facilita o surgimento da Síndrome SSp.

A correlação entre a SSp e as características socioeconômicas do município e da amostra também podem ser observadas no Modelo (1). A população, o repasse do fundo de participação do município (fpm) e os gastos com educação no município se apresentam significativamente ($p < 0.05$) e negativamente correlacionados com a

com SSp. Estes resultados podem ser reflexo do tamanho do município, ou seja, sugerem que a SSp ocorre com maior frequência nas menores cidades. Quando Recife é retirada da amostra (Modelo 2) todas as variáveis explicativas perdem significância, indicando que estas devem estar controlando para os diferentes tamanhos das cidades.

Análise da relação entre número de pessoas com deficiência de vitamina D nos Municípios com habitantes portadores de SSP da amostra. A relação entre deficiência de vitamina D e o número de habitantes dos municípios está representada na tabela 14.

Tabela 13 - Análise descritiva da deficiência de vitamina D e o número de habitantes

Variáveis	n	Mean	Std. dev.	Min	Max
nssp	126	0.32	1.11	0	8
ndef_vD	126	7.05	31.31	0	321
Idade	126	49.54	12.40	5	82
SF	126	0.75	0.28	0	1
pop	126	63784	156259	4486	1555039
pibpc	126	8848	12462	4358	138273
vitD	126	25.6	4.7	13.7	38.5

Fonte: A autora, (2022).

Legenda: n= Portadores SSp; Nssp=Número de pacientes com SSP; ndef_vD=Número de pacientes com deficiência de vitamina D<20; idade=Média de idade; SF=Proporção de mulheres; pop=População em 2012; pibpc= PIB per capita em R\$ de 2012; vitD=Dosagem de vitamina D.

Foram analisadas variáveis descritivas para os 126 pacientes com deficiência de vitamina D e os portadores SSp dos 21 municípios da amostra (Tabela 14). Foi observado que se elevando em 100 pessoas o número de habitantes do município com deficiência de vitamina D se eleva em 2,8 o número de pessoas com SSp no município.

Tabela 14 - Número de pessoas dos municípios portadoras da SSp - Variável dependente

	Coefficiente	p-valor
ndef_vd	0.028	0.000
idade	5E-04	0.829
mulher	0.218	0.027
lnpop	0.075	0.505
lnpibpc	0.148	0.187
_cons	-2.168	0.070
Observações		126
R2-ajustado		0.70

Fonte: A autora, (2022).

Nota: os coeficientes foram estimados empregando o estimador de Mínimos Quadrados Ordinários, numa regressão múltipla com erros robustos a heterocedasticidade.

Foi observado que se elevando em 100 pessoas o número de habitantes do município com deficiência de vitamina D se eleva em 2,8 o número de pessoas com SSp no município.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo os níveis de quimiocinas CCL-2 ($p=0,0006$) e IL-8 ($p=0,004$) estavam elevados e apresentaram diferenças significantes em relação ao grupo controle. Níveis elevados dessas quimiocinas indicam o progresso das lesões e o agravamento da SSp (NILSSON *et al.*, 2019). Neste caso foi observado um percentual elevado de artralgia (52,4%) nas pacientes SSp. O envolvimento do sistema musculoesquelético é frequente nestas pacientes (KARDAS *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2020). Além disso estas pacientes também apresentavam outras comorbidades (cardiovasculares, musculoesqueléticas, diabetes, entre outras). Mesmo com as triagens multidisciplinares rotineiras realizadas nestas pacientes, 66,7% apresentavam comorbidades.

Na avaliação dos valores séricos das três quimiocinas do estudo, comparados aos valores mínimos e máximos de detecção de cada uma das quimiocinas, para a metodologia utilizada (pg/mL); foi observado que a quimiocina CCL-2 estava acima do valor máximo de detecção na maioria das pacientes com SSp (55,2%, $p<0,0001$). Este percentual pode estar relacionado aos índices de pacientes com SICCA (95%) no grupo SSp, uma vez que a CCL-2 é um marcador da doença do olho seco. (TAMHANE *et al.*, 2019). Os níveis de IL-8 muito elevados encontrados nas pacientes do grupo SSp ($p=0,001$) podem estar relacionados a amplificação da resposta aguda na doença. (NILSSON *et al.*, 2019). Assim como os níveis de IP10 acima dos valores de detecção na maioria das pacientes SSp (52,4%), ($p=0,001$) que podem estar contribuindo com a patogenia.

Na associação entre as quimiocinas estudadas com doenças sistêmicas em pacientes SSp foi observada uma associação significativa entre as três quimiocinas e o envolvimento neurológico (CCL-2, $p = 0,049$; IL-8, $p = 0,038$ e IP-10, $p = 0,05$). Sabe-se que o aumento da CCL-2 induz neurotoxicidade e neuroinflamação esta quimiocina também é capaz de aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica. (LEIHMANN *et al.*, 2019).

Na correlação entre a vitamina D nos pacientes SSp com e sem artralgia. Foi observado que pacientes com artralgia apresentavam valores menores de vitamina D, quando comparadas às pacientes sem artralgia ($p=0,006$). Estes resultados sugerem que níveis mais elevados de vitamina D parecem proteger o paciente da

artralgia, levando em conta que a vitamina D funciona como um fator protetor da doença (WIMALAWANSA *et al.*, 2019).

O estudo descritivo incluído nesta pesquisa observou que em uma coorte de Pernambuco, incluindo 127 municípios, 87,4% deles apresentavam média de vitamina D abaixo do normal ($D < 30 \text{ ng/mL}$). A amostra ($n=2977$) apresentou 88% de pacientes do sexo feminino, 77,7% estavam na faixa etária entre 38 e 75 anos e 11,4% eram idosos (≥ 60 anos).

Entre os municípios com hipovitaminose D 34,7% apresentavam média insuficiente de vitamina D ($D \geq 20 \text{ ng/mL} < 30 \text{ ng/mL}$) e 65,3% média deficiente ($D < 20 \text{ ng/mL}$), estes resultados corroboraram com outras pesquisas realizadas no Brasil (LOPES *et al.*, 2017) e em outros países (ESMAEILE *et al.*, 2019), onde são identificados nos últimos anos, um aumento gradativo da prevalência da hipovitaminose D, principalmente na população feminina (LANDA *et al.*, 2020). Neste estudo descritivo foi observado que a população feminina da amostra de 16 municípios ($n=1.650$) incluídos na coorte de Pernambuco apresentavam hipovitaminose D ($D < 30 \text{ ng/mL}$) em 100% da população da amostra. O aumento destes índices na população feminina é preocupante (ILLESCAS-MONTES *et al.*, 2019) porque a deficiência ou a insuficiência da vitamina D pode retardar o crescimento de crianças e induzir osteoporose nos adultos. (CEPEDA *et al.*, 2019). Sendo ainda mais grave na população feminina porque esta população também apresenta maior susceptibilidade às doenças autoimunes (ROICA *et al.*, 2019).

Entre os municípios da coorte de Pernambuco, 14 apresentaram pacientes com SSp e o município que apresentou o maior número de pacientes com SSp (8), também apresentou a maior média (81%) de pacientes com deficiência de vitamina D ($D \leq 20 \text{ ng/mL}$). Na análise de regressão por MQO (Mínimos Quadrados Ordinários), onde a variável dependente foi representada pelo número de pacientes SSp nos municípios da amostra, foi observada uma regressão robusta a heterocedasticidade (uma forte dispersão dos dados em torno de uma reta).

Em relação as variáveis descritivas analisadas foi observado que se elevando em 100 pessoas o número de habitantes do município com deficiência de vitamina D se eleva em 2,8 o número de pessoas com SSp no município.

Os resultados indicaram uma correlação positiva e significativa entre a deficiência de vitamina D ($D \leq 20 \text{ ng/mL}$) e o número de casos de SSp ($p < 0.05$) nas cidades estudadas. Ou seja, a prevalência da deficiência de Vitamina D na

população, foi correlacionada com o aumento do número de casos de SSp nos municípios do estudo com esta doença. Um teste de robustez corroborou com a hipótese de que a deficiência de Vitamina D em uma população é um fator de risco para o surgimento da Síndrome SSp. ($p < 0,05$).

Na literatura consultada vários autores confirmaram a associação da hipovitaminose D com o risco de outras doenças autoimunes (ROCHA *et al.*, 2019); mas nenhum deles abordou o risco na SSp.

7 CONCLUSÃO

- a) Na associação entre as quimiocinas em pacientes SSp com doenças sistêmicas foi observado que as quimiocinas CCL-2 e IL-8 estavam associadas a artralgia;
- b) Foi observada uma associação significativa entre as quimiocinas CCL-2, IL-8, e IP-10 nos pacientes com SSp com envolvimento neurológico;
- c) Foi observado no estudo de coorte em Pernambuco que a grande maioria da população feminina do estudo apresentava hipovitaminose D;
- d) Foi constatado que o aumento do número de pessoas com deficiência de vitamina D pode estar contribuindo com o aumento do número de pessoas com SSp;
- e) Foi confirmada a hipótese de que a deficiência de Vitamina D em uma população é um fator de risco para o surgimento da Síndrome SSp.

REFERÊNCIAS

- AGRAWI, L. A. *et al.* Severity of clinical dry eye manifestations influences protein expression. In tear fluido f patients with primary Sjögren's syndrome. **PLOS One**, San Francisco, v. 13, n. 10, p. e0205762, 2018.
- AL-EZZI, M. Y. *et al.* Primary Sjögren's syndrome impact on smell, taste, sexuality and quality of life in female patients: a systematic review and meta-analysis. **Modern Rheumatology**, [S. l.], v. 27, n. 4, p. 623-629, 2017.
- ANDRADE F. *et al.* A Insuficiência da Vitamina D nos Pacientes Portadores de Doenças Autoimunes e o Impacto na Qualidade de Vida. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, Lisboa, v.25, n. 1, 20-25, 2018.
- ALUNNO, A. *et al.* IL-17-producing double-negative T-cells are expanded in the peripheral blood, infiltrate the salivar gland and are partially resistant to corticosteroid therapy in patients with Sjögren's syndrome. **Reumatismo**, Pavia, v. 65, n. 4, p. 192-198, 2013.
- ALUNNO, A. *et al.* Interferon gamma-inducible protein 16 (IFI16) and anti-IFI16 antibodies in primary Sjögren's syndrome: findings in serum and minor salivar glands. **Reumatismo**, Pavia, v. 67, n. 3, p. 85-90, 2015.
- ALUNNO, A. *et al.* The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v. 37, n. 3, p. 192-198, 2019.
- AOTA, K. *et al.* Distinct regulation of CXCL10 production by cytokines in human salivar gland ductal and acinar cells. **Inflammation**, [S.l.], v. 41, n. 4, p. 1172-1181, 2018.
- AOTA, K. *et al.* MMP-9 inhibition suppresses interferon- γ -induced CXCL10 production in human salivar gland ductal cells. **Inflammation**, [S.l.], v. 42, n. 6, p. 2148-2158, 2019.
- AOTA, K. *et al.* Inverse correlation between the number of CXCR3+ macrophages and the severity of inflammatory lesions in Sjögren's syndrome salivar glands: a pilot study. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, [S.l.], v. 47, n. 7, p. 710-718, 2018.
- ARAÚJO, E. P. S. *et al.* Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in adolescent students of a capital of northeastern Brazil. **Nutricion Hospitalaria**, Madrid, v. 34, n. 5, p. 1416-1423, 2017.
- ARIKOGLU, T. *et al.* The relation of innate and adaptive immunity with viral-induced acute asthma attacks: Focusing on IP-10 and cathelicidin. **Allergologia et Immunopathologia**, [S.l.], v. 45, n. 2, p. 160-168, 2016.
- ASAM, S. *et al.* The role of stroma and epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. **Rheumatology**, [S.l.], v. 60, n. 8, p. 3503-3512, 2021.

BAKELE, M. *et al.* An interactive network of elastase, secretases, and PAR-2 protein regulates CXCR1 receptor surface expression on neutrophils. **Journal of Biological Chemistry**, Boston, v. 289, n. 30, p. 20516-20525, 2014.

BARTOLONI, E. *et al.* The prevalence and relevance of traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v. 36, n. 3, p. 113-120, 2018, s. 112.

BARTOLONI, E. *et al.* Application of artificial neural network analysis in the evaluation of cardiovascular risk in primary Sjögren's syndrome: a novel pathogenetic scenario? **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v. 37, n. 3, p. 133-139, 2019, s. 118.

BARTOLONI, E. *et al.* Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. **Journal of International Medicine**, [S.I.], v. 278, n. 2, p. 185-192, 2015.

BEJARANO, M. V. *et al.* Work productivity and activity impairment in patients with primary Sjögren's syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v. 39, n. 6, p. 93-99, 2021, s. 133.

BELTAI, A. *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Arthritis Care and Research**, New Jersey, v. 72, n. 1, p. 131-139, 2020.

BENCHABANE, S. *et al.* Cardamonin inhibits pro-inflammatory cytokine production and suppresses NO pathway in PBMCs from patients with primary Sjögren's syndrome. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, [S.I.], v. 40, n. 2, p. 126-133, 2018.

BENCHABANE, S. *et al.* Interferon- β inhibits inflammatory responses mediators via suppression of iNOS signaling pathway in PBMCs from patients with primary Sjögren's syndrome. **Inflammopharmacology**, [S.I.], v. 26, n. 5, p. 1165-1174, 2018.

BERARDICURTI, O. *et al.* Cardiovascular disease in primary Sjögren's syndrome. **Reviews on Recent Clinical Trials**, [S.I.], v. 13, n. 3, p. 164-169, 2018.

BITIK, B. *et al.* Granulomatous interstitial nephritis associated with primary Sjögren's syndrome. **Zeitschrift für Rheumatologie**, [S.I.], v. 76, n. 5, p. 458-460, 2017.

BIZZARO, G. *et al.* Vitamin D and autoimmune diseases is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit? **The Israel Medical Association Journal**, Jerusalém, v. 19, n. 7, p. 438-443, 2017.

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

- BLOKLAND, S. L. M. *et al.* Emerging roles for chemokines and cytokines as orchestrators of immunopathology in Sjögren's syndrome. **Rheumatology**, Oxford, v. 60, n. 7, p. 3072-3087, 2021.
- BOSSUYT, X. *et al.* Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. **Nature Reviews Rheumatology**, Londres, v.16, n. 12, p. 715-726, 2020.
- BOTH, T. *et al.* Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - from pathophysiology to diagnosis and treatment. **International Journal of Medical Sciences**, [S.I.], v. 14, n. 3, p. 191-200, 2017.
- BRITO, B. *et al.* Vitamina D: relação com a imunidade e prevalência de doenças. **Journal of Medicine and Health Promotion**,[S.I.], v. 2, n. 2, p. 598-608, 2017.
- BUONDONNO, I. *et al.* Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study. **PLoS One**, San Francisco, v. 12, n. 6, p. e0178463, 2017.
- CEPEDA, S. J. *et al.* Vitamina D and pediatrics respiratory diseases. **Revista Chilena de Pediatría**, Santiago, v. 90, n. 1, p. 94-101, 2019.
- CHEN, X. *et al.* Elevated cytokine levels in tears and saliva of patients with primary Sjögren's syndrome correlate with clinical ocular and oral manifestations. **Scientific Reports**, Londres, v. 9, n. 1, p. 7319, 2019.
- CHRISTAKOS, S. *et al.* New developments in our understanding of vitamin metabolismo, action and treatment. **Metabolism: clinical and experimental**, Amsterdam, v. 98, p. 112-120, 2019.
- CICCIA, F. *et al.* Interleukin IL-22 receptor 1 is over-expressed in primary Sjögren's syndrome and Sjögren-associated non-Hodgkin lymphomas and is regulated by IL-18. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v. 181, n. 2, p. 219-229, 2015.
- CRUZ-PÉREZ, F. P. *et al.* Pleural Effusion In A Patient With Primary Sjögren's Syndrome Successfully Treated With Corticosteroids. **Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico**, San Juan, v. 107, n. 3, p. 13-16, 2015.
- CUI, Y. *et al.* Depression in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Psychology, health and medicine**, [S.I.], v. 23, n. 2, p. 198-209, 2018.
- CUI, Y. *et al.* The impact of disease activity and psychological status on quality of life for Chinese patients with primary Sjögren's syndrome. **Patient Preference and Adherence**, [S.I.], v. 12, p. 1513–1519, 2018.
- DANGAJ, D. *et al.* Cooperation between constitutive and inducible chemokines enables T Cell engraftment and immune attack in solid tumors. **Cancer cell**, San Diego, v. 35, n. 6, p. 885-900, 2019.

DERAMBURE C. *et al.* Gene expression regulated by abatacept associated with methotrexate and correlation with disease activity in rheumatoid arthritis. **PLoS One**, San Francisco, v. 15, n. 8, p. 885-900, 2020.

DIMEGLIO, *et al.* Type 1 diabetes. **Lancet**, Londres, v. 391, n. 10138, p. 2449-2462, 2018.

DING, J. *et al.* BAFF overexpression increases lymphocytic infiltration in Sjögren's target tissue, but only inefficiently promotes ectopic B-cell differentiation. **Clinical Immunology**, San Diego, v. 169, p. 69-79, 2016.

DING, Q. *et al.* CXCL9: evidence and contradictions for its role in tumor progression. **Cancer Medicine**, [S.I.], v. 5, n. 11, p. 3246-3259, 2016.

DURÁ-TRAVÉ, T. *et al.* Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. **Nutrition and Diabetes**, [S.I.], v. 7, n. 3, p. e248, 2017.

ERTEN, S. *et al.* Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. **International Journal of Rheumatic Diseases**, New Jersey, v. 18, n. 1, p. 70-75, 2015.

ESMAEILI, S. *et al.* Evaluation of vitamin D3 deficiency: a population-based study in northeastern Iran. **Journal of Cellular Biochemistry**, New York, v. 120, n. 6, p. 10337-10341, 2019.

FANTUZZI, L. *et al.* Dual CCR5/CCR2 targeting: opportunities for the cure of complex disorders. **Cellular and Molecular Life Sciences**, Basel, v. 76, n. 24, p. 4869-4886, 2019.

FERRARI, S. M. *et al.* Immunomodulation of CXCL10 secretion by Hepatitis C Virus: could CXCL10 be a prognostic marker of Chronic Hepatitis C? **Journal of Immunology Research**, [S.I.], v. 2019, n. 5878960, p. 11, 2019.

FONG, P. Y. *et al.* Role of tear film biomarkers in the diagnosis and management of dry eye disease. **Taiwan Journal of Ophthalmology**, Taiwan, v. 9, n. 3, p. 150-159, 2019.

FRANÇOIS, H.; MARIETTE, X. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. **Nature Reviews Nephrology**, Londres, v. 12, p. 82-93, 2015.

GARCÍA-CARRASCO, M.; ROMERO, J. L. G. Vitamin D and autoimmune rheumatic disease. **Reumatología clínica**, [S.I.], v. 11, n. 6, p. 333-334, 2015.

GAN, Y. *et al.* Increased interleukin-17F is associated with elevated autoantibody levels and more clinically relevant than interleukin-17A in primary Sjögren's syndrome. **Journal of Immunology Research**, [S.I.], v. 2017, p. 9, 2017.

GAO, H. *et al.* Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: a case-control study. **Medicine**, Philadelphia, v. 97, n. 24, p. 5, 2018.

GATLA, H. R. *et al.* Regulation of chemokines and cytokines by histone deacetylases and an update on histone decetylase inhibitors in human diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 20, n. 5, p. 1110-1137, 2019.

GELARDI, F.; KIRIENKO, M.; SOLLINI, M. Climbing the steps of the evidence-based medicine pyramid: highlights from Annals of Nuclear Medicine 2019. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [S.I.], v. 48, n. 5, p. 1293-1301, 2021.

GIRI, D. *et al.* Treating vitamin D deficiency in children with type 1 diabetes could improve their glycaemic control. **BMC Research Notes**, [S.I.], v. 10, n. 465, p. 1 – 5, 2017.

GUILLEMIN, F. *et al.* Steps in implementing a health economic evaluation. **RMD Open**, Londres, v. 6, n. 3, p. e001288, 2020.

GUPTA, S.; FERRADA, M. A.; HASNI, S. A. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. **Frontiers in Immunology**, Londres, v. 10, n. 1327, p. 9, 2019.

GUTIERREZ, J. O.; ZURITA, M. F.; ZURITA, L. A. Sjögren's syndrome associated with Fanconi's syndrome and osteomalacia. **American Journal of Case Reports**, New York, v. 19, p. 392-396, 2018.

HAMMITT, K. M. *et al.* Patient burden of Sjögren's: a comprehensive literature review revealing the range and heterogeneity of measures used in assessments of severity. **Rheumatic and Musculoskeletal Diseases**, [S.I.], v. 3, n. 2, p. 10, 2017.

HAN, M. *et al.* Elevation of serum IL-35 in patients with primary Sjögren's syndrome. **Journal of Interferon and Cytokine Research**, New York, v. 38, n. 10, p. 452-456, 2018.

HARISHANKAR, M.; ANBALAGAN, S.; SELVARAJ, P. Effect of vitamin D3 on chemokine levels and regulatory T-cells in pulmonary tuberculosis. **International Immunopharmacology**, [S.I.], v. 34, p. 86-91, 2016.

HOLDGATE, N.; ST-CLAIR, E. W. Recent advances in primary Sjögren's syndrome. **F1000 Research**, v. 1412, p. 10, 2017.

HOWARD-TRIPP, N. *et al.* Fatigue in primary Sjögren's syndrome is associated with lower levels of proinflammatory cytokines. **Rheumatic and Musculoskeletal Diseases**, [S.I.], v. 2, n. 2, 2019.

HUNG, Y. *et al.* Role of salivary immune parameters in patients with primary Sjögren's syndrome. **Annals of Laboratory Medicine**, Seoul, v. 39, n. 1, p. 76-80, 2018.

IBRAHEM, H. M. B-cell dysregulation in primary Sjögren's syndrome: a review. **Japanese Dental Science Review**, [S.I.], v. 55, n. 1, p. 139-144, 2019.

ILLESCAS-MONTES, R. *et al.* Vitamin D and autoimmune diseases. **Life Sciences**, Basel, v. 233, p. 116744, 2019.

INFANTE, M. *et al.* Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. **Nutrients**, [S.I.], v. 11, n. 9, p. 2185, 2019.

ITTAH, M. *et al.* B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. **Arthritis Research and Therapy**, v. 8, n. 2, p. 9, 2006.

JAIN, G. *et al.* Primary Sjogren's syndrome manifesting with distal renal tubular acidosis and severe metabolic bone disease. **BMJ Case Report**, v. 13, n. 6, p. 2185, 2020.

JASIEK, M. *et al.* A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome. **Rheumatology**, v. 56, n. 3, p. 362-370, 2017.

JIANG, Q. *et al.* Acupuncture for Primary Sjögren Syndrome (pSS) on symptomatic improvements: study protocol for a randomized controlled trial. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, n. 17, p. 61, 2017.

JONSSON, R. *et al.* Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers. **European Journal of Oral Sciences**, v. 126, n. 1, p. 37-48, 2018.

KAMINSKI, B. Laryngological manifestations of Sjögren's syndrome. **Reumatologia**, v. 57, n. 1, p. 37-44, 2019.

KAMPOLIS, C. F. Prevalence and spectrum of symptomatic pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v. 36, n. 3, p. 94-101, 2018, s. 112.

KAPOOR, M. C. Types of studies and research design. **Indian Journal of Anaesthesia**, v. 60, n. 9, p. 626-630, 2016.

KAPSOGEORGOU, E. K.; TZIOUFAS, A. G. Autoantibodies in Autoimmune Diseases: Clinical and Critical Evaluation. **Isr Med Assoc J**, v. 18, n. 9, p. 519-524, 2016.

KARDAS, T. Methods of assessment of joint involvement in various systemic connective tissue diseases. **Reumatologia**, v. 60, n. 1, p. 53-62, 2022.

KARIN, N.; RAZON, H. Chemokines beyond chemo-attraction: CXCL10 and its significant role in cancer and autoimmunity. **Cytokine**, v. 109, p. 24-28, 2018.

KERAEN, J. *et al.* Usefulness of ¹⁸F-labeled flourodeoxyglucose-positron emission tomography for the diagnosis of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. **Arthritis and Rheumatology**, [S.I.], v. 71, n. 7, 2019.

KIM, D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. **Hormones**, v. 15, n. 3, p. 385-393, 2016.

KIM, D. The role of Vitamin D in thyroid diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 18, n. 9, p. 1949, 2017.

KIM, H. *et al.* An increased disease burden of autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Korea. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 3, p. 526-533, jun. 2020.

KOBAYASHI, I. *et al.*, Evaluation of systemic activity of pediatric primary Sjögren's syndrome by EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI). **Modern Rheumatology**, Oxford, v. 29, n. 1, p. 130-133, 2019.

KOMOLMIT, P. *et al.* Correction of vitamin D deficiency facilitated suppression of IP-10 and DPP IV levels in patients with chronic hepatitis C: A randomised double-blinded, placebo-control trial. **PLoS One**, San Francisco, v. 12, n. 4, p. e0174608, 2017.

KRATZ, D. B.; SOARES-E-SILVA, G.; TENFEN, A. Deficiência de Vitamina D (25OH) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 2, p. 118-123, 2018.

LANDA, H. K. O. *et al.* Association of serum vitamin D levels with chronic disease and mortality. **Nutrition Hospitalaria**, [S.I.], v. 37, n. 2, p. 335-342, 2020.

LA-PAGLIA, G. *et al.* Systemic Lupus Erythematosus. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v. 35, n. 4, p. 551-561, 2017.

LEE, J. H. *et al.* Role of fractalkine in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome: increased serum levels of fractalkine, its expression in labial salivary glands, and the association with clinical manifestations. **Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 41, n. 12, p. 2425-2438, 2014.

LEE, H. J. *et al.* Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity**, Davis, v. 64, p. 82-90, 2015.

LEE, S. J. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D3 and BAFF levels are associated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. **Journal of Immunology Research**, [S.I.], v. 2016, n. 5781070, 2016.

LEE, Y. H.; BAE, S. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v. 34, n. 5, p. 827-833, 2016.

LEE, K. E. *et al.* Predictive significance of CCL21 and CXCL13 levels in the minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v. 35, n. 2, p. 234-240, 2017.

- LEE, Y. *et al.* Cost-effectiveness of financial incentives for improving diet and health through Medicare and Medicaid: A microsimulation study. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 16, n. 3, p. e1002761, 2019.
- LEHMANN, M. H.; LEHMANN, J. M.; ERFLE, V. Nef-induced CCL2 expression contributes to HIV/SIV brain invasion and neuronal dysfunction. **Frontiers in Immunology**, Londres, v. 10, n. 2447, 10 p., 2019.
- LI, L. *et al.* The clinical relevance of IL-17-producing CD4+ CD161+ cell and its subpopulations in primary Sjögren's syndrome. **Journal of Immunology Research**, [S.I.], v. 2015, p. 15, 2015.
- LI, X. *et al.* Relationship between Azathioprine metabolites and therapeutic efficacy in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. **BMC Neurology**, Londres, v. 5; n. 17, p. 130, 2017.
- LIN, C. *et al.* Potential effects of CXCL9 and CCL20 on cardiac fibrosis in patients with myocardial infarction and isoproterenol – treated rats. **Journal of Clinical Medicine**, [S.I.], v. 8, n. 5, p. 659, 2019.
- LIN, T. C. *et al.* Patients with chronic periodontitis present increased risk for primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based cohort study. **PeerJ**, San Francisco, v. 6, p. 12, 2018.
- LIU, E.; PERL, A. Pathogenesis, and treatment of autoimmune rheumatic diseases. **Current Opinion in Rheumatology**, Philadelphia, v. 31, n. 3, p. 307-315, 2019.
- LIU, Y. *et al.* Serum levels of interleukin-34 and clinical correlation in patients with primary Sjögren's syndrome, v. 23, n. 3, p. 374-380, 2020.
- LONG, D. *et al.* Clinical significance and immunobiology of IL-21 in autoimmunity. **Journal of Autoimmunity**, Davis, v. 99, p. 1-14, 2019.
- LOPES, V. M. *et al.* Highly prevalence of vitamin D deficiency among Brazilian women of reproductive age. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, São Paulo, v. 61, n. 1, p. 21-27, 2017.
- LÓPEZ, E. *et al.* Hashimoto's disease in a cohort of 29 children and adolescents. Epidemiology, clinical course, and comorbidities in the short and long term. **Archivos Argentinos de Pediatría**, Buenos Aires, v. 116, n. 1, p. 56-58, 1 fev. 2018.
- LOPEZ-VELAZQUEZ, M.; HIGHLAND, K. B. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. **Current Opinion in Rheumatology**, Philadelphia, v. 30, n. 5, p. 449-464, 2018.
- LU, T. *et al.* Increased frequency of circulating Th22 cells in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **Oncotarget**, New York, v. 7, n. 35, p. 56574-56583, 2016.

- LUO, J. *et al.* High-risk indicators of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinical study of 1002 cases. **Journal of Immunology Research**, [S.I.], v. 2019, p. 9, 2019.
- MANIOS, Y. *et al.* A systematic review of vitamin D status in southern European countries. **European Journal of Nutrition**, Hidelberg, v. 57, n. 6, p. 2001-2036, 2018.
- MANZO, C. *et al.* Cognitive function in primary Sjögren's syndrome: a systematic review. **Brain Sciences**, [S.I.], v. 9, n. 4, p. 85-99, 2019.
- MARSHALL, A. *et al.* Tissue-specific regulation of CXCL9/10/11 chemokines in keratinocytes: implications for oral inflammatory disease. **PloS One**, San Francisco, v. 12, n. 3, 2017.
- MASLINSKA, M.; KONTNY, E.; KWIATKOWSKA, B. The relationship between the presence of autoantibodies, indicators of local and systemic inflammation, the serum concentration of B-cell activating factor (BAFF) and the intensity of salivary gland infiltration in patients with primary Sjögren's syndrome – a preliminary study. **Reumatologia**, Pavia, v. 53, n. 6, p. 321-327, 2015.
- MATSUI, K.; SANO, H. T Helper 17 cells in primary Sjögren's syndrome. **Journal of Clinical Medicine**, [S.I.], v. 6, n. 7, p. 9, 2017.
- MAVROGENI, S. I. *et al.* Pathophysiology and imaging of heart failure in women with autoimmune rheumatic diseases. **Heart Failure Reviews**, [S.I.], v. 24, n. 4, p. 489-498, 2019.
- MELISSAROPOULOS, K. *et al.* Primary Sjögren's syndrome and cardiovascular disease. **Current Vascular Pharmacology**, {S.I.}, v. 18, n. 5, p. 447-454, 2020.
- MIELLE, J. *et al.* B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to therapeutic target. **Rheumatology**, Oxford, v. 60, n. 6, p. 2545-2560, 2021.
- MILANO, G. The hierarchy of the evidence-based medicine pyramid: classification beyond ranking. **Joints**, [S.I.], v. 3, n. 3, p. 101, 2015.
- MILANO, G. *et al.* The hierarchy of the evidence-based medicine pyramid: classification beyond ranking. **Joints**, [S.I.], v. 28, n. 3, p. 101, 2016.
- MITRATZA, M. *et al.* Systemic autoimmune disease as a cause of death: mortality burden and comorbidities. **Rheumatology**, Oxford, v. 60, n. 3, p. 1321-1330, 2021.
- MIYABE, C. *et al.* Dectin-2–induced CCL2 production in tissue-resident macrophages ignites cardiac arteritis. **Journal of Clinical Investigation**, Michigan, v. 129, n. 9, p. 3610-3624, 2019.
- MORIYAMA, M. *et al.* Cytokine/chemokine profiles contribute to understanding the pathogenesis and diagnosis of primary Sjögren's syndrome. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v. 169, n. 1, p. 17-26, 2012.

MUCKART, D. J. J.; MALBRAIN, M. L. N. G. The future of evidence-based medicine: is the frog still boiling? **Anaesthesiology Intensive Therapy**, [S.l.], v. 49, n. 5, p. 329-335, 2017.

MUSCOGIURI, G. *et al.* 25 Hydroxyvitamin D deficiency and its relationship to autoimmune thyroid disease in the elderly. **International Journal of Environmental Research in Public Health**, [S.l.], v. 13, n. 9, p. 850, 2016.

NAVARRO-MENDOZA, E. P. *et al.* Cytokine markers of B-lymphocytes in minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. **Autoimmunity Reviews**, [S.l.], v. 17, n. 7, p. 709-714, 2018.

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

NETTORE, I. C. *et al.* Sunshine vitamin and thyroid. **Reviews in endocrine and metabolic disorders**, [S.l.], v. 18, n. 3, p. 347-354, 2017.

NILSSON, A. M. *et al.* Increased B-cell activating factor, interleukin-6, and interleukin-8 in induced sputum from primary Sjögren's syndrome patients. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, Chichester, v. 48, n. 2, p. 149-156, 2019.

NOCTURNE, G.; MARIETTE, X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. **Nature Reviews Rheumatology**, Londres, v. 9, n. 9, p. 544-556, 2013.

NOCTURNE, G.; MARIETTE, X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. **Nature Reviews Rheumatology**, Londres, v. 14, n. 3, p. 133-145, 2018.

NOCTURNE, G. *et al.* CXCL13 and CCL11 serum levels and lymphoma and disease activity in primary Sjögren's syndrome. **Arthritis and Rheumatology**, [S.l.], v. 67, n. 12, p. 3226-3233, dez. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39315>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26359802>. Acesso em: 18 fev. 2019.

OGAWA, Y.; EISUKE, S.; TSUBOTA, K. Interferons and dry eye in Sjögren's Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 19, n. 11, p. 3548-3559, 2018.

ORTONA, E. *et al.* Sex-based differences in autoimmune diseases. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanita**, Roma, v. 52, n. 2, p. 205-212, 2016.

PACHECO *et al.* Análises econômicas em saúde. Estudo descritivo. Rafael Leite PachecoI, Ricardo de Ávila Oliveirall, Carolina de Oliveira Cruz Latorracalll, Ana Luiza Cabrera MartimbiancolV, Daniela Vianna PachitoV, Rachel Riera. VI Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)2018.

PAPINSKA, J. *et al.* Activation of stimulator of interferon genes (STING) and Sjögren syndrome. **Journal of Dental Research**, New Castle, v. 97, n. 8, p. 893-900, 2018.

PERTOVAARA, M. SILVENNOINEN, O.; ISOMÄKI, P. Cytokine-induced STAT1 activation is increased in patients with primary Sjögren's syndrome. **Clinical Immunology**, Amsterdam, v. 165, p. 60-67, 2016.

PERZYNSKA-MAZAN, J.; MASLINSKA, M.; GASIK, R. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. **Reumatologia**, [S.I.], v. 56, n. 2, p. 99-105, 2018.

POLASIK, K. *et al.* Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: a correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels. **Acta Biochimica Polonica**, Varsóvia, v. 64, n. 4, p. 667-670, 2017.

PONTARINI, E.; LUCCHESI, D.; BOMBARDIERI, M. Current views on the pathogenesis of Sjögren's syndrome. **Current Opinion in Rheumatology**, Philadelphia, v. 30, n. 2, p. 215-221, 2018.

PSIANOU, K. *et al.* Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome. **Autoimmunity Reviews**, [S.I.], v. 17, n. 10, p. 1053-1064, 2018.

RAMOS-CASALS, *et al.* Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. **Natural Reviews Rheumatology**, Londres, v. 8, n. 7, p. 399-411, 2012.

RASOUL, M. A. *et al.* Low serum vitamin-D status is associated with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwaiti children. **BMC Pediatrics**, San Francisco, v. 16, n. 95, 2016.

REGNELL, S. *et al.* Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. **Diabetologia**, [S.I.], v. 60, n. 8, p. 1370-1381, 2017.

RETAMOZO, S. *et al.* Cytokines as therapeutic targets in primary Sjögren's syndrome. **Pharmacology and Therapeutics**, Kansas, v. 184, p. 81-97, 2018.

REMAMOZO, S. *et al.* Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. **RMD Open**, Londres, v. 5, n. 2, p. e001064, 2019.

RETAMOZO, S. *et al.* Systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome out of the ESSDAI classification: prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v. 37, n. 118, p. 97-106, 2019.

RETAMOZO, S.; BRITO-ZERÓN, P.; RAMOS-CASALS, M. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. **Lupus**, [S.I.], v. 28, n. 8, p. 923-936, 2019.

ROCHA, C.A.; ROSSI, T.A. Análise econômica em saúde: O que precisamos saber? **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 10, n. 10, p. e49101018527, 2021.

- ROCHA, D. O. A. *et al.* Hipovitaminose D e índices glicêmicos em trabalhadores de turno alternante de empresa de mineração. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 15-20, 2019.
- ROSE, N. R. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. **American Journal Epidemiology**, Baltimore, v. 183, n. 5, p. 403-06, 2016.
- ROZIS M.*et al.* Musculoskeletal Manifestations in Sjogren's Syndrome: An Orthopedic Point of View. **Jornal de Clinica Medica**,[S.I.], v. 10, n. 8, p. 1574, 2021.
- SANDHYA, P. *et al.* Update on pathogenesis osSjögren's syndrome. **Current Rheumatology Reviews**, Sharjah, v. 13, n. 1, p. 5-22, 2017.
- SANDHYA, P. *et al.* Vitamin D levels and associations in indian patients with primary Sjögren's syndrome. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [S.I.], v. 11, n. 9, p. 33-36, 2017.
- SANTOS, A. T. N.; COUTINHO, D. J. G. Análise situacional sobre as doenças crônicas não transmissíveis e fatores de riscos modificáveis associadas à população adulta recifense com base nos dados do VIGITEL 2018. **Revista Ibero-americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S.I.], v. 6, n. 12, 2020.
- SASSI, F.; TAMONE, C.; D'AMELIO, P. Vitamin D: nutrient, hormone and immunomodulator. **Nutrients**, [S.I.], v. 10, n. 1656, 2018.
- SCHROEDER, K. M. *et al.* Comparison of Methods To Estimate Disease-Related Cost And Healthcare Resource Utilization For Autoimmune Diseases In Administrative Claims Databases. **Clinico Economics and Outcomes Research**, [S.I.], v. 11, p. 713-727, 2019.
- SEELIGER, T. *et al.* Neuro-Sjögren: peripheral neuropathy with limb weakness in Sjögren's syndrome. **Frontiers in Immunology**, Londres, v. 10, n. 1600, p. 9, 2019.
- SEROR, R. *et al.* Low numbers of blood and salivar natural killer cells are associated with a better response to belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS study. **Arthritis Research and Therapy**, Londres, v. 17, n. 1, p. 241-249, 2015.
- SILVA, G. D. *et al.* Profile of spending on the treatment of rheumatoid arthritis for patients of the Unified Health System in the state of Minas Gerais - 2008-2013. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 4, p. 1241-1253, 2018.
- SILVA, E. N.; SILVA, M. T.; PEREIRA, M. G. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde [Health economic evaluation studies: definition and applicability to health systems and services]. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, n. 1, p. 205-207, 2016.
- SINGH, P.; KUMAR, M.; AL KHODOR, S. Vitamin D deficiency in the Gulf Cooperation Council: exploring the triad of genetic predisposition, the gut microbiome

and the immune system. **Frontiers in Immunology**, Londres, v. 10, n. 1042, 15 p., 2019.

SIRBU, E. et al. Vitamin D and disease activity in rheumatoid arthritis patients: a retrospective study in a romanian cohort. **Acta Biochimica Polonica**, Varsóvia, v. 67, n. 2, p. 267-272, 2020.

SONG, X. et al. CXCL9 regulates acetaminophen-induced liver injury via CXCR3. **Experimental and Therapeutic Medicine**, Athens, v. 18, n. 6, p. 4845-4851, 2019.

SOYFOO, M. S. et al. Involvement of aquaporins in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of Sjögren's syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 19, n. 11, p. 3392-3407, 2018.

SZODORAY, P. et al. Circulating cytokines in primary Sjögren's syndrome determined by a multiplex cytokine array system. **Scandinavian Journal of Immunology**, Chichester, v. 59, n. 6, p. 592-599, 2004.

TAMHANE, M. et al. Review of biomarkers in ocular matrices: challenges and opportunities. **Pharmaceutical Research**, [S.I.], v. 36, n. 3, p. 35, 2019.

TOMCZYŃSKA, M.; SALUK-BIJAK, J. The mutual cooperation of blood platelets and lymphocytes in the development of autoimmune thyroid diseases. **Acta Biochimica Polonica**, Varsóvia, v. 65, n. 1; p. 17-24, 2018.

TSAI, Y. D. et al. Increased risk of aortic aneurysm and dissection in patients with Sjögren's syndrome: a nationwide population-base cohort study in Taiwan. **BMJ Open**, Londres, v. 8, n. 9, p. 8, 2018.

VALDOLEIROS, S. R. et al. Guideline for the Treatment and Prevention of Infections Associated with Immunosuppressive Therapy for Autoimmune Diseases. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 34, n. 6, p. 1 – 42, 2021.

VAN NIMWEGEN, J. F. et al. The impact of primary Sjögren's syndrome on female sexual function. **Rheumatology**, Oxford, v. 54, n. 7, p. 1286-1293, 2015.

VASILE, M. C. et al. Vitamin D in autoimmune rheumatic diseases: A view inside gender differences. **Pharmacological Research**, Milano, v. 117, p. 228-241, 2017.

WARSHAUER, J. et al. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. **Cell Metabolism**, San Diego, v. 31, n. 1, p. 46-61, 2020.

WATAD, A. et al. Vitamin D and Systemic Lupus Erythematosus: myth or reality? **The Israel Medical Association Journal**, Jerusalém, v. 18, n. 3-4, p. 177-182, 2016.

WANG, S. et al. Ultrasonographic features of arthritis in patients with primary Sjögren's syndrome and its clinical significance. **Medicina Clinica**, Barcelona, v. 10, n. 11, p. 507-512, 2021.

VEJRAZKOVA, D. et al. Genetic predictors of the development and recurrence of Graves' disease. **Physiolres**, [S.I.], v. 28, n. 67, p. 431-439, 2018.

WIMALAWANSA, S. J. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. **Biology**, [S.I.], v. 8, n. 2, p. 30, 2019.

YONG, W. C.; SANGUANKEO, A.; UPALA, S. Association between primary Sjögren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v. 36, n. 3, p. 190-197, 2018.

YUEN, G. Autoimmunity in women: an examination of existing models. **Clinical Immunology**, Amsterdam, v. 38, n. 4, p. 19-29, 2019.

ZHANG, L. W. *et al.* Expression of interleukin-17 in primary Sjögren's syndrome and the correlation with disease severity: a systematic review and meta-analysis. **Scandinavian Journal of Immunology**, Chichester, v. 87, n. 4, 14 p., 2018.

ZHANG, Y. *et al.* The neurological manifestations in 52 patients with primary Sjögren's syndrome. **Zhonghuaneike za zhi**, [S.I.], v. 58, n. 7, p. 525-30, 2019.

ZHENG, Z. *et al.* High prevalence of hypovitaminosis D of patients with autoimmune rheumatic diseases in China. **American Journal of Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v. 5, n. 3, p. 48-54, 2016.

ZHOU, J. *et al.* Interleukin-6 inhibits apoptosis of exocrine gland tissues under inflammatory conditions. **Cytokine**, [S.I.], v. 76, n. 2, p. 244-252, 2015.

ZMIJEWSKI, M. A. Vitamin D and human health. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 20, n. 145, 2019.

APÊNDICEA – ARTIGO

Research, Society and Development, v. 11, n. 12, e290111234557, 2022(CC BY 4.0)
| ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34557>

**DEFICIÊNCIA E INSUFICIÊNCIA DA VITAMINA D EM UMA COORTE DA
POPULAÇÃO DE PERNAMBUCO, BRASIL**

Wânia Belo Maia
Assistente de Laboratório da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
waniabmaia@hotmail.com
Maria Andreza Bezerra Correia
Professora da rede estadual de Pernambuco
marandrezabcorreia@yahoo.com.br
Sivoneide Maria da Silva
Pesquisadora da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
sivoneide.maria@ufpe.br
Sayonara Maria Calado Gonçalves
Pesquisadora da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
sayonaramcg@gmail.com
Bárbara de Oliveira Silva
Pesquisadora da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
barbaraoliveirabiomol@gmail.com
Anderson Rodrigues de Almeida
Pesquisador da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
anderson.ralmeida@ufpe.br
Breno Caldas de Araújo
Pesquisador do Centro Avançado para Inovações em Saúde (CAIS)
breno.araujo@ufpe.br
Maira Galdino da Rocha Pitta
Professora Associada II da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
maira.pitta@ufpe.br
Tatiane Almeida de Menezes
Professora Associada da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
tatianedemenezes@gmail.com

Resumo

A vitamina D tem um importante papel na imunidade e sua deficiência ou insuficiência (hipovitaminose D) pode estar relacionada com o aumento da prevalência das doenças autoimunes. Em um estudo de coorte retrospectivo com amostras simples, advindas de um banco de dados hospitalar público, foi verificado o perfil de vitamina D de uma população. Participaram da pesquisa 2.977 pacientes de 127 municípios de Pernambuco. Em 12,6% dos municípios foram encontradas médias normais de vitamina D ($D \geq 30 \text{ ng/ml}$) e em 87,4% hipovitaminose D (concentração sérica de $D < 30 \text{ ng/ml}$). Recife expôs o maior número de habitantes com deficiência de vitamina D (321) e apresentou 100% da amostra feminina ($n=650$) com hipovitaminose D ($D < 30 \text{ ng/ml}$). A deficiência de vitamina D ($D \leq 20 \text{ ng/mL}$) neste município foi identificada em 20,3% da amostra e a insuficiência ($D \geq 20 \text{ ng/mL} < 30 \text{ ng/mL}$) em 79,7%. Nas cidades circunvizinhas a Recife, a média de deficiência de vitamina D foi 13,3% e a de insuficiência 86,7%. Com relação ao envolvimento da hipovitaminose D com doenças autoimunes, os artigos do estudo ressaltaram a associação da hipovitaminose D com o risco de doenças autoimunes. Quanto à prevalência da hipovitaminose D nas doenças autoimunes, 93,0% dos artigos concordaram com esta associação. Sobre a influência da hipovitaminose D na atividade da doença autoimune, 63,6% reconheceram esta associação. A predominância da hipovitaminose D está se agravando, principalmente, na população feminina e sem distinção de idade. Sendo a hipovitaminose D um fator de risco para doenças autoimunes é relevante o desenvolvimento de estratégias para sua prevenção, sobretudo nesta população.

Palavras chave: colecalciferol; deficiência de vitamina D; população feminina; imunopatologias.

Abstract

Vitamin D plays an important role in immunity and its deficiency or insufficiency (hypovitaminosis D) may be related to the increased prevalence of autoimmune diseases. In a retrospective cohort study with single samples, drawn from a public hospital database, the vitamin D profile of a population was verified. A total of 2,977 patients from 127 municipalities in Pernambuco participated in the study. In 12.6% of the municipalities normal means of vitamin D were found ($D \geq 30 \text{ ng/ml}$) and in 87.4% deficient means ($D < 30 \text{ ng/mL}$). Recife exposed the largest number of inhabitants with vitamin D deficiency (321) and presented 100% of the female sample ($n=650$) with hypovitaminosis D ($D < 30 \text{ ng/ml}$). Vitamin D deficiency ($D \leq 20 \text{ ng/mL}$) in this municipality was identified in 20.3% of the sample and insufficiency ($D \geq 20 \text{ ng/mL} < 30 \text{ ng/mL}$) in 79.7%. In the cities surrounding Recife, the average of vitamin D deficiency was 13.3% and that of insufficiency was 86.7%. Regarding the involvement of hypovitaminosis D with autoimmune diseases, the study articles highlighted the association of hypovitaminosis D with the risk of autoimmune diseases. Regarding the prevalence of hypovitaminosis D in autoimmune diseases, 93.0% of the articles agreed with this association. Regarding the influence of hypovitaminosis D on the activity of the autoimmune disease, 63.6% recognized this association. The predominance of hypovitaminosis D is getting worse, mainly in the female population and regardless of age. Since hypovitaminosis D is a risk factor for autoimmune diseases, it is important to develop strategies for its prevention, especially in this population.

Keywords: cholecalciferol; vitamin D deficiency; female population; immunopathologies.

1. INTRODUÇÃO

A vitamina D é um hormônio esteroide pertencente à classe dos secosteroides e tem como produto ativo a 1,25-dihidroxitamina D3 ou calcitriol. Seu receptor celular (VDR) e a enzima de ativação, 1- α -hidroxilase, estão expressos em diversos tipos celulares, entre eles as células do sistema imunológico. Além de expressarem o VDR, algumas células imunes, tais como as células dendríticas (CD), células B e T são capazes de sintetizar o calcitriol. Dessa forma as células do sistema imune tornam-se suscetíveis à modulação hormonal (ILLESCAS-MONTES et al., 2019).

Evidências mostram que a vitamina D parece interagir com o sistema imunológico regulando e diferenciando suas células, tais como linfócitos, macrófagos e células natural killer (NK), além de interferir na produção de citocinas in vivo e in vitro. Entre os efeitos imunomoduladores demonstrados destacam-se: diminuição da produção de interleucina-2 (IL-2), do interferon-gama (INF γ) e do fator de necrose tumoral (TNF); inibição da expressão de IL-6 e inibição da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B (ANDRADE F. et al., 2018).

A forma ativa da vitamina D regula a homeostase do cálcio e fósforo através da interação com o seu receptor (VDR). Também tem um enorme impacto no funcionamento dos sistemas musculoesquelético, imunológico, nervoso e cardiovascular (ZMIJEWSKI, M. A., 2019). Com relação ao sistema imunológico, a vitamina D participa do aprimoramento da resposta imune inata, regulação imune adaptativa e tolerância imunológica (SINGH et al., 2019; ROCHA et al., 2019).

Durante a última década, muitos avanços na compreensão da fisiologia e biologia da vitamina D surgiram. Seu metabolismo e funções são modulados por diversos fatores. Evidências apoiam as associações biológicas da vitamina D com a redução do risco de doenças e melhora das funções físicas e mentais. Não há dúvidas de que a vitamina D desempenha um importante papel no sistema imune e que, por este motivo, vem sendo reconhecida como moduladora das doenças autoimunes (NETTORE et al., 2017; KRATZ et al., 2018). No entanto tem se observado sua deficiência ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$) e insuficiência ($25(\text{OH})\text{D} 21 - 29 \text{ ng/mL}$) globalmente, tornando-se um grande problema de saúde pública que afeta todas as idades e grupos étnicos, sendo a deficiência nutricional mais comum no mundo (WIMALAWANSA et al., 2019).

Diversos estudos destacam o papel da vitamina D na modulação do sistema imunológico inato e adaptativo de uma maneira que se acredita ser benéfica como tratamento

adjuvante para muitas doenças imunomediadas. Um baixo nível de 25(OH)D está associado à presença e gravidade da maioria, se não de todas as doenças autoimunes, como Artrite Reumatóide-AR, Lupus Eritematoso Sistêmico-LES e Síndrome de Sjogren SSp (KRATZ et al., 2018; SCHROEDER et al., 2019; SANTOS et al., 2020).

Nas últimas décadas vem se constatando o aumento do número de casos de doenças autoimunes na população mundial (ROCHA et al., 2019; CHRISTAKOS et al., 2019) e alguns estudos indicam a hipovitaminose D, como um provável agente do aumento da incidência destas doenças (ROICA et al., 2019). Sugere-se que a vitamina D e seus análogos não só previnem o desenvolvimento de doenças autoimunes como também poderiam ser utilizados no seu tratamento. A suplementação de vitamina D tem-se mostrado terapeuticamente efetiva em vários modelos animais experimentais, como encefalomielite alérgica, artrite induzida por colágeno, diabetes melito tipo 1, doença inflamatória intestinal, tireoidite autoimune e LES (ARNSON Y, et al., 2007; SZODORAY P et al., 2008). Por este motivo os estudos sobre associações entre as doenças autoimunes e a hipovitaminose D vem sendo o cerne de várias pesquisas recentes (PACHECO et al., 2018).

Posto isto e observando a escassez de pesquisas científicas sobre a deficiência ou insuficiência de vitamina D no Brasil, surgiu este estudo de coorte, que avaliou o perfil de vitamina D em uma amostra do Estado de Pernambuco, e verificou a prevalência da hipovitaminose D na população estudada. O objetivo desta pesquisa foi demonstrar a gravidade da deficiência e da insuficiência de vitamina D em uma população e advertir sobre a contingência da sua prevenção.

2. METODOLOGIA

2.1 Grupo de Estudo

Foi realizado um estudo de coorte analítico de base hospitalar com amostragem fragmentada simples. Para isso, foram acessados os bancos de dados do HC/UFPE na cidade de Recife-PE e coletados resultados de vitamina D de 2.977 pacientes cadastrados nos ambulatórios (87%) e enfermarias (13%) do hospital que realizaram a dosagem de vitamina D. Os resultados de vitamina D foram agregados em 127 municípios de Pernambuco. A coleta dos dados complementares (idade, sexo, logradouro, lotação do paciente, etc.), necessários para a realização da pesquisa, foram obtidos de prontuários e planilhas eletrônicas disponibilizadas pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do mesmo hospital.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos na amostra pacientes de ambos os sexos, que realizaram dosagem de vitamina D de rotina (quimioluminescência-ng/mL) na primavera do ano de 2019, no referido hospital. Foram excluídos da amostra pacientes que realizaram exames em outras estações do ano, com dados incompletos e resultados duplicados ou ausentes.

2.3 Análise e processamento de dados

Para verificar o perfil de vitamina D na população foi realizado o teste de hipótese ANOVA (Análise de variância/Minitab/metodologia Seis Sigma). O nível de significância $P < 0,05$ foi estimado pelo método estatístico de Tukey. Foi realizada uma análise de regressão (IBM/SPSS Statistics) para observar a correlação entre os níveis de vitamina D e a idade dos pacientes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Perfil de vitamina D nos municípios de Pernambuco

Dos 2.977 registros de pacientes analisados, 88% eram de indivíduos do sexo feminino e 12% do sexo masculino, com idades entre 0 a 85 anos. A faixa etária predominante foi de 38 a 75 anos (77.7%) e 11.4% eram idosos com idade ≥ 60 anos.

Em 87.4% dos municípios do estado de Pernambuco foi observado hipovitaminose D com concentração sérica de ($D < 30$ ng/mL), enquanto que 12.6% apresentaram média de vitamina D normal ($D \geq 30$ ng/ml). A menor média de vitamina D foi 13.7 ng/mL, no município de Lagoa dos Gatos e a maior 38.5 ng/mL, no município de Itambé.

Foi observada uma alta prevalência de hipovitaminose D (87,4%) na amostra estudada. A deficiência desta vitamina ($D < 20$ ng/mL) foi identificada em 592 pacientes, entre eles 321 eram de Recife. O município com a maior população na amostra foi Recife e com a menor, Ingazeira.

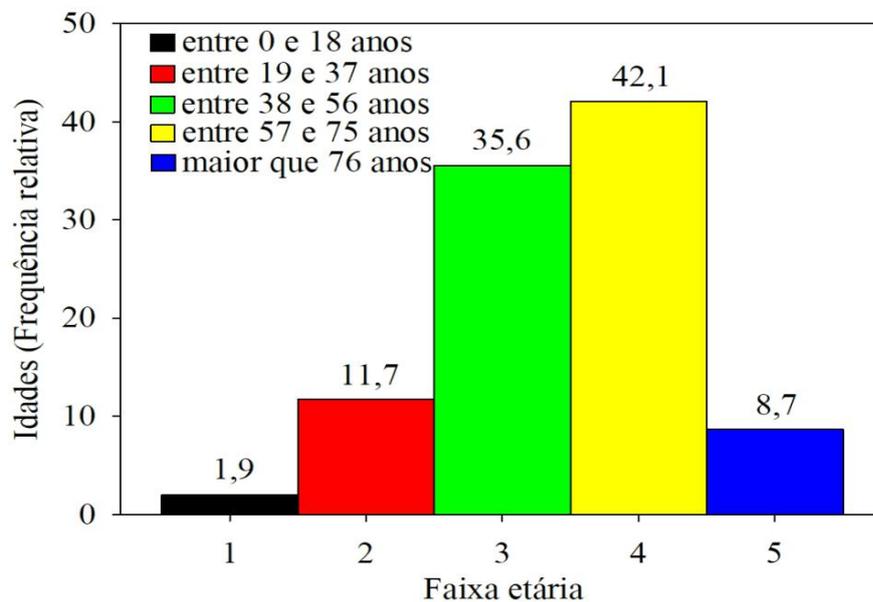
Tem se observado que mesmo em regiões tropicais, a prevalência da hipovitaminose D vem aumentando gradativamente nos últimos anos (WALTERS, 2019; LANDA et al., 2020). O Brasil está localizado em uma região geográfica com boa incidência de raios ultravioletas (UVB), durante todo o ano. No entanto, estudos têm reportado altas prevalências de deficiência e insuficiência de vitamina D na população (PEREIRA et al., 2019; ESMAEILE et al., 2019; MANIOS et al., 2018; ARAÚJO et al., 2017; LOPES et al., 2017). Tal fato pode ser comumente associado à adoção de medidas de prevenção dos riscos de

exposição de altos níveis de incidência solar que pode estar relacionado à prevalência de níveis inadequados dessa vitamina (SARAIVA et al., 2007; SARAIVA et al., 2005).

3.2 Correlações entre os níveis de vitamina D e a faixa etária dos pacientes

Na análise de regressão para identificar correlações entre os níveis de vitamina D e a faixa etária dos pacientes da amostra, os resultados encontrados não foram estatisticamente significativos. Na figura 1, pode ser observada a frequência relativa da faixa etária dos pacientes envolvidos no estudo.

Figura 1: Frequência relativa da amostra fragmentada de acordo com a faixa etária.



Nota: Para escala de cor utilizou-se a função corplot (Sigmaplot 8.0). As cores do gráfico são representadas fidedignamente pela legenda à esquerda.

A regressão estatística indicou hipovitaminose D em todas as faixas etárias (0 a 76 anos). Estes resultados representam a prevalência de hipovitaminose D na população estudada, sem distinção de faixa etária, na amostra dos municípios de Pernambuco. A alta prevalência de vitamina D em adolescentes têm sido encontrada em proporções semelhantes. Num estudo realizado no Brasil com 136 adolescentes de ambos os sexos com idade entre 16 e 20 anos, foi observado insuficiência de vitamina D em 60% dos casos (PETERS et al., 2009). Esses dados não corroboram com nosso estudo, uma vez que apenas 1.9% dos indivíduos com insuficiência dessa vitamina tinham idade entre 0 e 18 anos.

A exposição solar insuficiente e o baixo consumo dietético de vitamina D são fatores que podem contribuir para seu déficit (SANTOS et al., 2012). Entretanto, idosos são

indivíduos mais suscetíveis a hipovitaminose D, devido a baixa capacidade de síntese cutânea. Esses achados corroboram com nosso estudo, visto que a maioria dos registros analisados com hipovitaminose D correspondia a indivíduos idosos com mais de 60 anos de idade (SARAIVA et al., 2007).

3.3 Perfil de vitamina D na população feminina do Recife e cidades circunvizinha

Foram avaliados, no mesmo banco de dados, resultados das dosagens de vitamina D de 1.650 pacientes do sexo feminino com idade entre 0 a 75 anos, residentes na cidade do Recife e nos municípios circunvizinhos à mesma cidade. A amostra de Recife (n=650) foi subdividida em 69 grupos relacionados aos logradouros (bairros) dos pacientes registrados. Foram calculadas as médias de vitamina D da amostra, agregadas por bairros de Recife (n=69).

A Tabela 3, contém os resultados estatísticos das médias de vitamina D da população feminina recifense.

Tabela 3: Resultados das médias de vitamina D na amostra feminina da cidade de Recife

n°	Bairro	Média (± EP)	Sign	CV (%)	n
	Padrão de normalidade	40,00 ± 10,00	a		
1	Afogados	25,52 ± 1,51	b	18,7	10
2	Água Fria	22,32 ± 2,14	b	21,5	5
3	Alto José Bonifácio	15,78 ± 3,50	b	44,4	4
4	Alto José do Pinho	15,80 ± 3,47	b	44,2	4
5	Alto Santa Terezinha	27,70 ± 0,00	b	----	1
6	Apipucos	14,20 ± 0,00	b	----	1
7	Areias	20,96 ± 1,69	b	33,2	17
8	Arruda	15,10 ± 1,10	b	10,3	2
9	Ausência de dados	----	--	----	----
10	Barro	20,42 ± 1,76	b	31,0	13
11	Beberibe	24,25 ± 6,45	b	37,6	2
12	Boa Viagem	19,85 ± 1,21	b	26,5	19
13	Boa Vista	23,55 ± 3,68	b	31,3	4
14	Bomba do Hemetério	22,80 ± 6,96	b	52,9	3
15	Bongi	21,00 ± 2,14	b	17,6	3
16	Brasília Teimosa	16,48 ± 3,55	b	43,1	4
17	Brasilit	26,02 ± 4,43	b	41,7	6

18	Brejo da Guabiraba	22,95 ± 3,04	b	32,5	6
19	Brejo de Beberibe	26,93 ± 3,24	b	20,9	3
20	Campo Grande	25,74 ± 1,54	b	18,0	9
21	Casa Amarela	23,76 ± 1,85	b	25,8	11
22	Casa Forte	21,60 ± 0,00	b	----	1
23	Caxangá	24,29 ± 1,27	b	10,4	4
24	Centro	24,08 ± 1,78	b	26,7	13
25	Cidade Universitária	21,83 ± 1,09	b	18,0	13
27	Coelhos	18,92 ± 0,41	b	3,1	2
28	Cohab	22,26 ± 2,15	b	32,9	41
29	Coqueiral	28,15 ± 2,72	b	23,6	6
30	Cordeiro	23,40 ± 1,30	b	29,5	28
31	Córrego do Jenipapo	18,60 ± 4,04	b	43,4	4
32	Curado	20,54 ± 1,36	b	22,0	11
33	Dois Carneiros	16,80 ± 0,00	b	----	1
34	Dois Irmãos	22,69 ± 1,21	b	13,1	6
35	Dois Unidos	26,08 ± 4,01	b	30,8	4
36	Encruzilhada	17,98 ± 1,63	b	12,8	2
37	Engenho do Meio	22,85 ± 1,75	b	31,6	17
38	Espinheiro	25,93 ± 2,59	b	20,0	4
39	Estância	24,20 ± 4,21	b	42,7	6
40	Graças	27,00 ± 1,30	b	6,8	2
41	Ibura	23,26 ± 1,25	b	29,5	30
42	Ilha Joana Bezerra	23,30 ± 1,53	b	13,1	4
43	Imbiribeira	24,54 ± 2,38	b	33,6	12
44	Ipsep	22,25 ± 1,87	b	32,5	15
45	Iputinga	22,62 ± 1,15	b	33,4	43
46	Jardim São Paulo	23,41 ± 1,24	b	29,5	31
47	Jardim Uchoa	25,20 ± 0,00	b	----	1
48	Jiquiá	23,40 ± 0,00	b	----	1
49	Jordão	24,76 ± 3,53	b	31,8	5
50	Linha do Tiro	24,63 ± 2,47	b	20,1	4
51	Macaxeira	17,65 ± 3,05	b	24,4	2
52	Madalena	22,99 ± 2,89	b	37,7	9
53	Mangueira	21,20 ± 0,00	b	----	1
54	Monsenhor Fabricio	23,30 ± 0,00	b	----	1

55	Mustardinha	25,23 ± 4,60	b	31,6	3
56	Nova Descoberta	21,64 ± 2,73	b	33,3	7
57	Pina	20,81 ± 1,95	b	29,6	10
58	Prado	22,84 ± 1,33	b	15,4	7
59	San Martin	24,28 ± 1,89	b	24,6	10
60	Sancho	21,09 ± 4,06	b	43,0	5
61	Santo Amaro	27,40 ± 1,32	b	8,4	3
62	Sítio dos Pintos	18,05 ± 3,19	b	39,5	5
63	Tamarineira	14,90 ± 0,00	b	----	1
64	Tejipió	22,83 ± 1,95	b	27,0	10
65	Torre	19,90 ± 1,59	b	19,5	6
66	Torrões	23,47 ± 1,39	b	30,3	26
67	Totó	25,50 ± 3,62	b	34,8	6
68	Várzea	23,65 ± 0,81	b	34,8	102
69	Vasco da Gama	21,84 ± 5,23	b	53,6	5

Fonte: A autora 2022

Nota:($p < 0.0001$ Tukey); \pm EP=erro padrão; CV=coeficiente de variação; significância; n = amostra de pacientes na amostra. Letras diferentes denotam diferenças significativas, comparada com o padrão de normalidade internacional.

Foi observada hipovitaminose D ($D < 30\text{ng/mL}$) em todos os registros femininos do Recife, em todas as faixas etárias, (0 a 75 anos).O grau de hipovitaminose D foi variável: 20,3% dos bairros da amostra apresentaram deficiência de vitamina D ($D \leq 20\text{ng/mL}$) e 79,7%, insuficiência ($D \geq 20\text{ng/mL} < 30\text{ng/mL}$).Estes resultados denotam uma alta prevalência de hipovitaminose D, na população feminina.

Nossos resultados demonstraram que o sexo pode ser um determinante fortemente associado à deficiência de vitamina D, uma vez que os maiores taxas de hipovitaminose D foi observada em indivíduos do sexo feminino. Essa característica pode estar relacionada não apenas a questões comportamentais, como também a fatores fisiológicos.

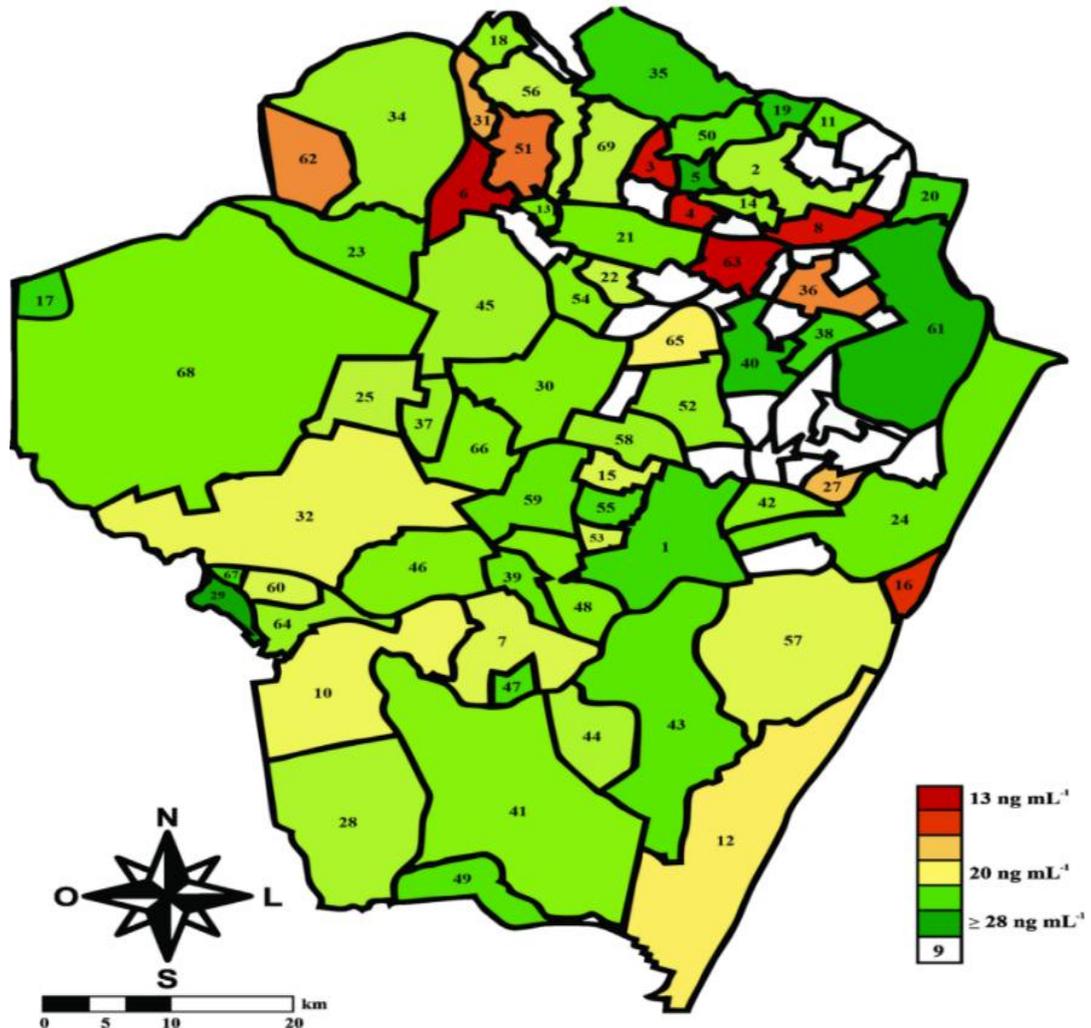
O aumento dos índices de hipovitaminose D na população feminina é preocupante (CEPEDA et al., 2019), e, isto vem se tornando um problema mundial de saúde pública (ILLESCAS-MONTES et al.,2019).

A expressividade da hipovitaminose D na população feminina de Recife pode ser observada no mapa de densidade de cor, na figura 2, onde as cores quentes representam deficiência de Vitamina D, cores frias, insuficiência de vitamina D e a cor branca, os bairros não incluídos na amostra (Figura 2).

Figura 2: Distribuição geoespacial da hipovitaminose D nos bairros de Recife.

Fonte: A autora

Nota: As cores do mapa são representadas pela legenda à direita. Para a escala de cor, foi utilizada a função corplot no Sigmaplot 8.0. Para detalhes do nome dos bairros, vide Tabela 6.



Os bairros da Região Norte do Recife concentraram quase toda a população com deficiência preocupante de vitamina D (cor vermelha no mapa). Uma deficiência elevada também foi identificada nos bairros do litoral de Recife. (Brasília Teimosa (16) e Boa Viagem (12)).

Em seguida foram calculadas as médias de vitamina D da amostra feminina do Recife e dos quinze municípios circunvizinhos. Foi observado que 13,3% dos municípios apresentavam médias de vitamina D deficientes ($D \leq 20$ ng/mL) e 86,7%, insuficientes ($D \geq 20$ ng/mL < 30 ng/mL), como pode ser visto na tabela 4.

Tabela 4: Média de vitamina D na população feminina de Recife e cidades circunvizinhas.

n°	Nome da Cidade	Média (\pm EP)	Sign*	CV (%)	n amostral
	Padrão de normalidade	40,00 \pm 10,00	a	-	-
1	Abreu e Lima	23,36 \pm 1,06	bc	31,5	48
2	Cabo de Santo Agostinho	23,62 \pm 1,03	bc	29,3	45
3	Camaragibe	23,65 \pm 0,62	bc	31,1	143
4	Chã de Alegria	21,21 \pm 1,46	bc	22,9	22
5	Igarassu	24,81 \pm 1,49	bc	33,9	32
6	Ilha de Itamaracá*	16,70 \pm 2,25	c	23,3	3
7	Ipojuca	20,41 \pm 1,55	bc	20,2	7
8	Itapissuma*	19,84 \pm 2,42	bc	27,3	5
9	Jaboatão dos Guararapes	23,25 \pm 0,40	bc	30,5	315
10	Moreno	23,16 \pm 1,44	bc	36,2	34
11	Olinda	25,42 \pm 0,77	b	26,5	76
12	Paudalho	23,50 \pm 1,56	bc	30,5	21
13	Paulista	24,00 \pm 0,59	bc	26,5	116
14	Recife	22,76 \pm 0,27	bc	30,9	656
15	São Lourenço da Mata	23,32 \pm 0,73	bc	25,0	64
16	Vitória de Santo Antão	23,53 \pm 0,91	bc	29,5	58

Fonte: A autora

Nota: Sign* = Significância-letras diferentes denotam diferenças significativas (Tukey, $P < 0.0001$), comparada com o padrão de normalidade internacional; CV%=Coeficiente de variação, denota a heterogeneidade da amostra; \pm EP=Erro padrão, os valores representam a média (\pm EP), levando em consideração o n amostral.

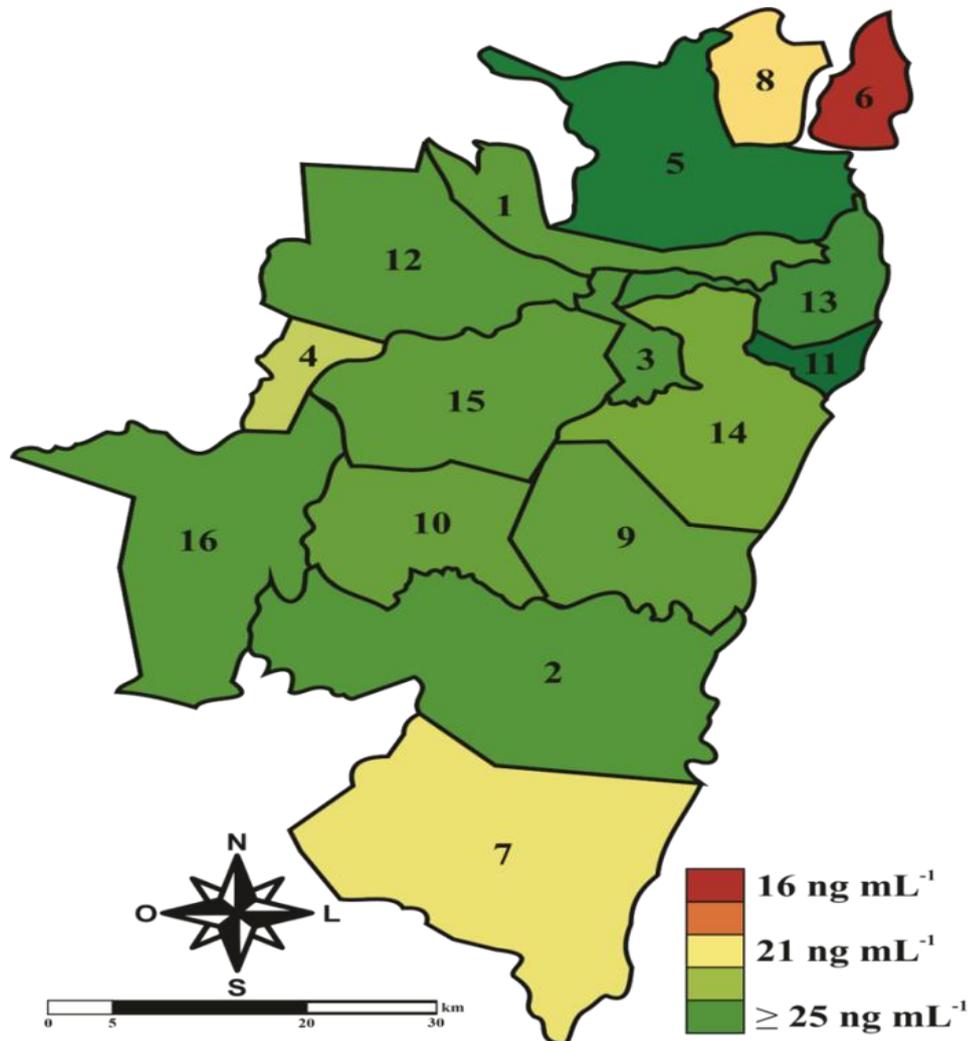
A Ilha de Itamaracá* apresentou a média de vitamina D mais baixa entre os municípios (16,7 ng/mL), seguida de Itapissuma (19,0 ng/mL)*, ambos com deficiência de vitamina D. Estas duas cidades estão localizadas no litoral de Pernambuco.

Toda a população feminina da amostra apresentou deficiência ou insuficiência de vitamina D independente da faixa etária. Estes resultados demonstraram a alta prevalência de hipovitaminose D nesta população.

Resultados semelhantes vêm sendo percebidos em várias partes do mundo (WALTERS et al., 2019). Em um estudo Manios e colaboradores (2018), mapearam e reportaram alta prevalência de hipovitaminose D em recém-nascidos, adolescentes e mulheres adultas dos países do sul da Europa e Mediterrâneo Oriental ($n=630.093$). No Brasil, diferentes autores também observaram elevada prevalência de hipovitaminose D na população do estudo, principalmente, na feminina (LOPES et al., 2017, ARAÚJO et al. 2017).

A expressividade da hipovitaminose D na população feminina de Recife e municípios circunvizinhos pode ser observada no mapa de densidade de cor Figura 3.

Figura 3 - Distribuição geoespacial da hipovitaminose D no sexo feminino de 16 municípios de Pernambuco.



Fonte:A autora

Nota: As cores do mapa são representadas pela legenda da direita. Cores quentes representam deficiência de Vitamina D, e cores frias representam insuficiência de vitamina D. Para detalhes do nome dos municípios, ver tabela 2.

Nossos achados demonstram a necessidade de prevenção e do controle da hipovitaminose D, sobretudo, na população feminina em todas as faixas etárias. A hipovitaminose D tem sido considerada um problema de saúde pública, porque além do seu envolvimento com as doenças autoimunes (ILLESCAS-MONTES et al., 2019; ZMIJEWSKI, M. A., 2019) ela pode causar retardo no crescimento e raquitismo nas crianças e, osteomalácia e osteoporose nos adultos. (CEPEDA et al., 2019).

4. CONCLUSÃO

A prevalência da deficiência e insuficiência da vitamina D está se agravando cada vez mais, sem distinção de idade e com maior predominância no sexo feminino. Esse panorama vem sendo observado no Brasil e em várias partes do mundo. Sendo a hipovitaminose D um fator de risco para as doenças autoimunes, a população feminina é o grupo mais suscetível a estas doenças. Logo, o aumento da prevalência da hipovitaminose D nesta população pode estar contribuindo para o aumento do número de casos de doenças autoimunes. Estas doenças apresentam alto padrão de custos e são causadoras de grandes consequências para os pacientes e para a economia de um país. Diante disso, é importante compreender que para reduzir a prevalência das doenças autoimunes são necessários investimentos em ações preventivas e de controle de fatores de risco, como a hipovitaminose D, sobretudo na população feminina. Ações de prevenção, além de pouco onerosas, são estratégias eficazes para melhorar a qualidade de vida de uma população.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, E. P. S.; QUEIROZ, D. J. M.; NEVES, J. P. R.; LACERDA, L. M.; GONÇALVES, M. C. R.; CARVALHO, A. T. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in adolescent students of a capital of northeastern Brazil. *NutricionHospitalaria*, v. 34, n. 5, p. 1416-1423, 16 nov. 2017.
- ARNSON Y, AMITAL H, SHOENFELD Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1137-42.
- BIVONA, G.; AGNELLO, L.; CIACCIO, M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Central-European Journal of Immunology*, v. 43, n. 3, p. 331-334, out. 2018.
- CACCAMO, D.; RICCA, S.; CURRÒ, M.; IENTILE, R. Health risks of Hypovitaminosis D: a review of new molecular insights. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 3, p. 892, 17 mar. 2018.
- CEPEDA, S. J.; ZENTENO, A. D.; FUENTES, S. C.; BUSTOS, B. R. Vitamina D and pediatrics respiratory diseases. *Revista Chilena de Pediatría*, v. 90, n. 1, p. 94-101, 2019.
- CROIA, C.; BURSI, R.; SUTERA, D.; PETRELLI, F.; ALUNNO, A.; PUXEDDU, I. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 37, n. 3, p. 347-357, mai./jun. 2019.
- DALL'ARA, F.; CUTOLO, M.; ANDREOLI, L.; TINCANI, A.; PAOLINO, S. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: a review of immunological and clinical aspects. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 36, n. 1, p. 153-162, jan./fev. 2018.
- DRAGIN, D.; LE-PANSE, R.; BERRIH-AKNIN, S. Autoimmune disease predisposition: Aire « protects » men. *Medecine Sciences*, v. 33, n. 2, p. 169-175, fev. 2017.
- ERTEN, S.; SAHIN, A.; ALTUNOGLU, A.; GEMCIOGLU, E.; KOCA, C. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. *International Journal of Rheumatic Diseases*, v. 18, n. 1, p. 70-75, jan. 2015.
- ESMAEILI, S.; MOHAMMADIAN, S.; RADBAKHS, S.; MOMTAZI-BOROJENI, A. A.; PARIZI, P. K.; ATABATI, H.; MARDANI, F.; SABURI, E.; MOGHADDAM, A. S. Evaluation of vitamin D3 deficiency: a population-based study in northeastern Iran. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 120, n. 6, p. 10337-10341, jun. 2019.
- EVLIAOGLU, O.; ACAR, M.; ÖZCABI, B.; ERGINÖZ, E.; BUCAK, F.; ERCAN, O.; KUCUR, M. Vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a critical vitamin D level for this association? *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, v. 7, n. 2, p. 128-133, 2015.
- GAO, H.; ZHANG, X. W.; HE, J.; ZHANG, J.; AN, Y.; SUN, Y.; JIA, R. L.; LI, S. G.; ZHANG, L. J.; LI, Z. G. Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: a case-control study. *Medicine*, v. 97, n. 24, 5 p., jun. 2018.
- GARCÍA-CARRASCO, M.; ROMERO, J. L. G. Vitamin D and autoimmune rheumatic disease. *Reumatologia clínica*, v. 11, n. 6, p. 333-334, 2015.

- GELARDI F, KIRIENKO M, SOLLINI M. Climbing the steps of the evidence-based medicine pyramid: *highlights from Annals of Nuclear Medicine*; v. 48 n. 5 p 1293-1301. may 2021.
- GIRI, D.; PINTUS, D.; BURNSIDE, G.; GHATAK, A.; MEHTA, F.; PAUL, P.; SENNIAPPAN, S. Treating vitamin D deficiency in children with type 1 diabetes could improve their glycaemic control. *BMC Research Notes*, v. 10, n. 465, set. 2017.
- HADLEY, M. N.; WALTERS, B. C. The case for the future role of evidence-based medicine in the management of cervical spine injuries, with or without fractures. *Journal of Neurosurgery Spine*, v. 31, n. 4, p. 457-463, out. 2019.
- HAJJAJ-HASSOUNI, N.; MAWANI, N.; ALLALI, F.; RKAIN, H.; HASSOUNI, K.; HMAMOUCHE, I.; DOUGADOS, M. Evaluation of vitamin D status in Rheumatoid Arthritis and its association with disease activity across 15 countries: "The COMORA study". *International Journal of Rheumatology*, v. 2017, n. 5491676, jun. 2017.
- HERRMANN, M.; FARRELL, C. L.; PUSCEDDU, I.; FABREGAT-CABELLO, N.; CAVALIER, E. Assessment of vitamin D status – a changing landscape. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v. 55, n. 1, p. 3-26, jan. 2017.
- ILLESCAS-MONTES, R.; MELGUIZO-RODRÍGUEZ, L.; RUIZ, C.; COSTELA-RUIZ, V. J. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life Sciences*, v. 233, n. 116744, set. 2019.
- INFANTE, M.; RICORDI, C.; SANCHEZ, J.; CLARE-SALZLER, M. J.; PADILLA, N.; FUENMAYOR, V.; CHAVEZ, C.; ALVAREZ, A.; BAIDAL, D.; ALEJANDRO, R.; CAPRIO, M.; FABBRI, A. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients*, v. 11, n. 9, p. 2185, set. 2019.
- KIM, D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones*, v. 15, n. 3, p. 385-393, jul. 2016.
- KIM, D. The role of Vitamin D in thyroid diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 9, p. 1949, set. 2017.
- KRATZ, D. B.; SOARES-E-SILVA, G.; TENFEN, A. Deficiência de Vitamina D (25OH) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, vol. 50, n. 2, p. 118-123, ago. 2018.
- LANDA, H. K. O.; DÍAZ, I. P.; BÁRCENAS, S. D. C. L.; NAVARRO, J. M. L.; ROA, M. F. A.; OROZCO, M. C.; ORTEGA, J. P. M.; DUARTE, D. A. M.; MONTALVO, S. I. M.; AGUIRRE, S. M.; LANDA, E. S. Association of serum vitamin D levels with chronic disease and mortality. *Nutrition Hospitalaria*, v. 37, n. 2, p. 335-342, abr. 2020.
- LA-PAGLIA, G. M. C.; LEONE, M. C.; LEPRI, G.; VAGELLI, R.; VALENTINI, E.; ALUNNO, A.; TANI, C. One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 35, n. 4, p. 551-561, jul./ago. 2017.
- LEE, H. J.; LI, C. W.; HAMMERSTAD, S. S.; STEFAN, M.; TOMER, Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, v. 64, p. 82-90, nov. 2015.
- LEE, Y. H.; BAE, S. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 34, n. 5, p. 827-833, set/out. 2016.
- LEVER, E.; ALVES, M. R.; ISENBERG, D. A. Towards Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, v. 13, p. 39-49, 4 fev. 2020.
- LIU, C.; LU, M.; XIA, X.; WANG, J.; WAN, Y.; LIANPING, H.; LI, M. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: a meta-analysis. *NutricionHospitalaria*, v. 32, n. 4, p. 1591-1594, out. 2015.
- LIU, E.; PERL, A. Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 31, n. 3, p. 307-315, maio 2019.
- LOPES, V. M.; LOPES, J. R. C.; BRASILEIRO, J. P. B.; OLIVEIRA, I.; LACERDA, R. P.; ANDRADE, M. R. D.; TIerno, N. I. Z.; SOUZA, R. C. C.; MOTTA, L. A. C. R. Highly prevalence of vitamin D deficiency among Brazilian women of reproductive age. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 61, n. 1, p. 21-27, jan-fev. 2017.
- MILANO G. The hierarchy of the evidence-based medicine pyramid: classification beyond ranking. *Joints*. V. 28 n. 3 p. 101 jan 2016
- MUCKART, D. J. J.; MALBRAIN, M. L. N. G. The future of evidence-based medicine: is the frog still boiling? *Anaesthesiology Intensive Therapy*, v. 49, n. 5, p. 329-335, 2017.
- MUSCOGIURI, G.; MARI, D.; PROLO, S.; FATTI, L. M.; CANTONE, M. C.; GARAGNANI, P.; AROSIO, B.; DI SOMMA, C.; VITALE, G. 25 Hydroxyvitamin D deficiency and its relationship to autoimmune thyroid disease in the elderly. *International Journal of Environmental Research in Public Health*, v. 13, n. 9, p. 850, ago. 2016.
- NETTORE, I. C.; ALBANO, L.; UNGARO, P.; COLAO, A.; MACCHIA, P. E. Sunshine vitamin and thyroid. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, v. 18, n. 3, p. 347-354, set. 2017.
- ORTONA, E.; PIERDOMINICI, M.; MASELLI, A.; VERONI, C.; ALOISI, F.; SHOENFELD, Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, v. 52, n. 2, p. 205-212, abr./jun. 2016.
- POLASIK, K.; PIOTROWSKA, E.; LIPÍŃSKA, B.; WITKOWSKI, J. M.; BRYL, E.; TUKAJ, S. Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: a correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels. *Acta Biochimica Polonica*, v. 64, n. 4, p. 667-670, 2017.
- PYZIK, A.; GRYWALSKA, E.; MATYJASZEK-MATUSZEK, B.; ROLINSKI, J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *Journal of Immunology Research*, v. 2015, n. 979167, 2015.

- RASOUL, M. A.; AL-MAHDI, M.; AL-KANDARI, H.; DHAUNSI, G. S.; HAIDER, M. Z. Low serum vitamin-D status is associated with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwaiti children. **BMC Pediatrics**, v. 16, n. 95, jul. 2016.
- REGNELL, S. E.; LERNMARK, A. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*, v. 60, n. 8, p. 1370-1381, ago. 2017.
- ROCHA, D. O. A.; BARBOSA, P. A.; SILVEIRA, G. P. H.; MARTINS, B. H. S.; FAJARDO, V. C.; COELHO, G. L. L. M.; NETO, R. M. N.; FREITAS, S. N.; OLIVEIRA, F. L. P.; PIMENTA, F. A. P. Hipovitaminose D e índices glicêmicos em trabalhadores de turno alternante de empresa de mineração. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 17, n. 1, p. 15-20, 2019.
- SARAIVA GL, CENDOROGLO MS, Ramos LR, Araújo LMQ, VIEIRA JGH, MAEDA SS, BORBA VZC, KUNNI I, HAYASHI LF, LAZARETTI-CASTRO M. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*; 51(3):437-442, 2007.
- SCHROEDER, K. M.; GELWICKS, S.; NAEGELI, A. N.; HEATON, P. C. Comparison Of Methods To Estimate Disease-Related Cost And Healthcare Resource Utilization For Autoimmune Diseases In Administrative Claims Databases. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, v. 11, p. 713-727, 26 nov. 2019.
- SANTOS, A. T. N.; COUTINHO, D. J. G. Análise situacional sobre as doenças crônicas não transmissíveis e fatores de riscos modificáveis associadas à população adulta recifense com base nos dados do VIGITEL 2018. *Revista Ibero-americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 6, n. 12, 2020.
- SASSI, F.; TAMONE, C.; D'AMELIO, P. Vitamin D: nutrient, hormone and immunomodulator. *Nutrients*, v. 10, n. 1656, nov. 2018.
- SEBASTIANI, G. D.; PREVETE, I.; IULIANO, A.; MINISOLA, G. The Importance of an Early Diagnosis in Systemic Lupus Erythematosus. *The Israel Medical Association Journal*, v. 18, n. 3-4, p. 212-215, mai./abr. 2016.
- SINGH, P.; KUMAR, M.; AL KHODOR, S. Vitamin D deficiency in the Gulf Cooperation Council: exploring the triad of genetic predisposition, the gut microbiome and the immune system. *Frontiers in Immunology*, v. 10, n. 1042, 15 p., 10 mai. 2019.
- SIRBU, E.; BULEU, F.; TUDOR, A.; DRAGAN, S. Vitamin D and disease activity in rheumatoid arthritis patients: a retrospective study in a romanian cohort. *Acta Biochimica Polonica*, v. 67, n. 2, p. 267-272, jun. 2020.
- SIZAR, O.; KHARE, S.; GOYAL, A.; BANSAL, P.; GIVLER, A. Vitamin D deficiency. *StatPearls*, jan. 2020.
- SZODORAY P, NAKKEN B, GAAL J, JONSSON R, SZEGEDI A, ZOLD E et al The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; 68(3):261-9
- TURESSON, C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Swiss Medical Weekly*, v. 146, n. w14920, 5 abr. 2016.
- WANG, L.; WANG, F.; GERSHWIN, M. E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, v. 278, n. 4, p. 369-395, out. 2015.
- WARSHAUER, J. T.; BLUESTONE, J. A.; ANDERSON, M. S. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metabolism*, v. 31, n. 1, p. 46-61, 7 jan. 2020.
- WIMALAWANSA, S. J. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology*, v. 8, n. 2, p. 30-45, mai 2019.
- ZHENG, Z.; GAO, C.; WU, Z.; LIU, S.; LI, T.; GAO, G.; LIU, Z. High prevalence of hypovitaminosis D of patients with autoimmune rheumatic diseases in China. *American Journal of Clinical and Experimental Immunology*, v. 5, n. 3, p. 48-54, jun. 2016.
- ZMIJEWSKI, M. A. Vitamin D and human health. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 145, jan. 2019.

ANEXO A- FICHA DO AMBULATÓRIO DA SINDROME DE SJOGREN- HC/UFPE

DATA INÍCIO SINTOMAS:

DATA DIAGNÓSTICO:

SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA ()

SÍNDROME DE SJÖGREN ASSOCIADA A OUTRA DOENÇA AUTOIMUNE ()

CRITÉRIOS ACR / EULAR 2016

Critério de Inclusão: sintomas de síndrome seca ocular ou oral ou 1 domínio afetado no ESSDAI. Excluir drogas anticolinérgicas. Escore ≥ 4 para diagnóstico de SS primária

FS ≥ 1 e biópsia com sialoadenite linfocítica focal () 3

SSA /anti Ro positivo () 3

OSS ≥ 5 em pelo menos 1 olho ou EB ≥ 4 () 1

SCHIRMER ≤ 5 mm/5min () 1

Fluxo salivar não estimulado $\leq 0,1$ ml/min () 1

ESCORE TOTAL=

COMORBIDADES:

HAS (); DM (); DLP (), DCV (); OP (); HBV (); HCV (); HIV (); FM (); Hipotireoidismo (); Neoplasias () qual:

DROGAS REUMATOLÓGICAS ANTERIORES:

DROGA – DOSE – TEMPO – MOTIVO SUSPENSÃO

DROGAS REUMATOLÓGICAS EM USO

Sintomáticos (colírios lubrificantes/ saliva artificial):

Imunossupressores:

Imunobiológicos:

Outros:

DROGAS NÃO REUMATOLÓGICAS EM USO

QUEIXAS ATUAIS REUMATOLÓGICAS:

Xeroftalmia (), xerostomia (), aumento da parótida (), artralgia/artrite (), secura vaginal (), fenômeno de Raynaud (), dispneia ()

Outras:

EXAME FÍSICO GERAL:

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE:

Domínios do ESSDAI atualmente acometidos e seus pesos:

ESCORE ESSPRI (Média dos 3 sintomas):

Articular (2) ();

Constitucional (3) ();

Linfoadenopatia (4) ();

Glandular (2) ();

Cutâneo (3) ();

Respiratório (5) ();

Muscular (6) ();

Renal (5) ();

SNP (5) ();

SNC (5) ();

Hematológico (2) ();

Biológico (1) ()

DOR (0 A 10)= SECURA(0 A 10)= FADIGA(0 A 10):=

RESULTADO EXAMES LABORATORIAIS:

RESULTADO DE EXAMES DE IMAGEM:

CONDUTA:

ANEXOB - FICHA CLÍNICA DE PERFIL EPIDEMIOLÓGICO CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES COM SÍNDROME DE SJOGREN

I- IDENTIFICAÇÃO

data : ____ / ____ / ____

Nº PRONTUÁRIO			
CODIGO ID PAC			
SEXO:	F () M ()		
DN:			IDADE:
NATURALIDADE:			PROCEDÊNCIA:
RAÇA-COR AUTOREFERIDA: 1 () Preta 2 () Parda 3 () Branca 4 () Amarela 5 () Indígena 6 () Não sabe/Não quer responder			
PROFISSÃO:	ESTADO CIVIL:		
PESO: ____	ALTURA: ____		
DATA DO PRIMEIRO SINTOMA: ____ / ____ / ____			
DATA DO DIAGNÓSTICO: ____ / ____ / ____			
Telefone :			
Controle : sim ____ não ____			

II- CRITÉRIO DE INCLUSÃO

- () Preencheu Consenso do Grupo Americano-Europeu 2002 e/ou de 2012;
 () Preencheu Consenso Americano-Europeu 2015 e
 () Maior de 18 anos;

CRITÉRIO EUROPEU-AMERICANO 2002

I. Sintomas oculares	<i>Sim</i>	<i>Não</i>	<i>NãoRealizado</i>
Resposta afirmativa para pelo menos 1 das questões abaixo			
Você tem sensação de olho seco diariamente por mais de três meses?			
Você tem sensação de areia nos olhos?			
Você usa lubrificante ocular mais de três vezes por dia?			
II. Sintomas orais	<i>Sim</i>	<i>Não</i>	
Resposta afirmativa para pelo menos 1 das questões abaixo			
Você tem sentido boca seca diariamente por mais de três meses?			
Você tem inchaço de glândulas salivares recorrentes ou persistentes na idade adulta?			

Você usa com frequência líquidos para ajudar a engolir alimentos secos?			
III. Sinaisoculares	Sim	Não	Nãorealizado
Evidência de envolvimento ocular definido como um teste positivo em um dos seguintes:			
Teste de Schirmer tipo I, sem anestesia (≤ 5 mm em 5 minutos)			
Escore de Rosa Bengala ou outro teste de olho seco (escore >4 de van Bijsterveld)			
IV. Histopatologia:	Sim	Não	Nãorealizado
Presença de sialoadenite focal linfocítica em glândula salivar menor (obtida de mucosa de aparência normal), lida por patologista experiente, com um escore de foco >1 , definida como o número de foco linfocítico (que são adjacentes aos ácinos de aparência normais e contendo mais de 50 linfócitos) por 4mm ² de tecido glandular			
V. Envolvimento de glândula salivar	Sim	Não	Nãorealizado
Envolvimento objetivo definido por um teste positivo em um dos seguintes:			
Fluxo salivar total não estimulado ($<1,5$ ml em 15 minutos)			
Sialografia de parótidas mostrando a presença de sialectasias difusas (padrão puntata, cavitário ou destrutivo), sem evidência de obstrução em ductos maiores.			
Cintilografia salivar mostrando redução da captação, da concentração e/ou excreção reduzida do traçador			
VI. Autoanticorpos	Sim	Não	Nãorealizado
Presença sérica do anticorpo anti-Ro (SSA)			
Presença sérica do anticorpo anti-La (SSB)			

SS primária de acordo com Consenso Americano-Europeu é definida por:

- a) a presença de 4 itens, desde que o item IV ou VI seja positivo. OU
b) a presença de 3 dos 4 critérios objetivos (itens III, IV, V ou VI).

Critérios do ACR 2012

Pacientes com sinais/sintomas devem ter pelo menos 2 dos 3 itens abaixo:

1. (Anti-Ro) e/OU (Anti-La) OU (FR positivo E FAN $>1:320$)
2. Biópsia de glândula salivar com um foco de sialoadenite em 4mm²
3. Ceratoconjuntivite seca com OSS escore ≥ 3 – pontuação de coloração ocular (indivíduos que não estão usando colírio para glaucoma e não foram submetidos a cirurgia corneal ou palpebral em pelo menos 5 anos).

CRITÉRIOS EUROPEU-AMERICANO, 2015

	Sim	Não	Nãorealizado
1. Presença sérica de anticorpo anti-Ro (SSA) → 3 pontos			

2. Presença de sialoadenite focal linfocítica em glândula salivar menor (obtida de mucosa de aparência normal), lida por patologista experiente, com um escore de foco >1, definida como o número de foco linfocítico (que são adjacentes aos ácinos de aparência normais e contendo mais de 50 linfócitos) por 4mm ² de tecido glandular. → 3 pontos			
3. OSS (Ocular Score Sicca) ≥ 5 → 1 ponto			
4. Teste de Schirmer tipo I, sem anestesia (≤5mm em 5 minutos) → 1 ponto			
5. Fluxo salivar total não estimulado (<0,1ml em 15 minutos) → 1 ponto			
Total: 9 pontos			

SS Primário, de acordo com Critérios Americano-Europeu 2015 é definido pela presença de ≥ 4 pontos.

III - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pelo menos 1 das doenças ou item abaixo	Sim	Não
Síndrome de Sobreposição		
SS secundária		
18 anos ou menos		
Hepatite C		
Síndrome da Imunodeficiência adquirida (SIDA)		
Passado de radioterapia em cabeça ou pescoço		
Linfoma ou outra doença linfoproliferativa		
Doença enxerto-versus-hospedeiro		
Sarcoidose		
Síndrome da HiperIgG4		

IV - AVALIAÇÃO CLÍNICA:

COMORBIDADES

	Sim	Não
Fibromialgia (ACR 90 ou ACR 2010)		
Síndromes dolorosas regionais (Tendinites/Bursites/ Síndromes compressivas)	Especifique:	
Osteoporose		
Osteoartrite	Especifique:	
Depressão		

Ansiedade		
Hipertensão		
Diabetes		
Dislipidemia		
Obesidade		
IAM /AVC		
Angioplastia		
Hipotireoidismo		
Hepatite B		
Linfoma	Especifique:	
Outras neoplasias	Especifique:	
Doença Renal Crônica		
Doenças respiratórias	Especifique:	
Doenças gastrointestinais	Especifique:	
Doenças endócrinas	Especifique:	
Menopausa		
Tabagismo atual (quanto/dia, carga tabagica, tempo usou, tempo parou)		
Hipovitaminose D		

V- FUNÇÃO SALIVAR E LACRIMAL (valor mais recente)

Teste	Resultado 1 (diagnóstico)	Data	Resultado 2 (atual)	Data
Fluxo salivar não estimulado (ml/15min)				
Schirmer OD (mm)				
Schirmer OE (mm)				
Escore OSS				

VI- HISTOPATOLOGIA (DATA : ____ / ____ / ____ () Não Realizado

Área (mm ²) :	Focus score (número total de focos na amostra)
Grau de inflamação:	
Centro Germinativo:	SIM () NÃO()
Dilatação ductal	Leve () moderada () acentuada ()

Atrofia acinar	Leve () moderada () acentuada ()
Fibrose	Leve () moderada () acentuada ()
Liposubstituição	Leve () moderada () acentuada ()
Padrão histológico*	1() 2() 3() 4()

- Focal¹, Inespecífica², Atrofiante³, Esclerosante³

VII- AUTOANTICORPOS

Autoanticorpos	Sim	Não	Não realizado	Título/Resultado	Data
Anti – Ro –SSA					
Anti – La - SSB					
Fator Reumatóide					
FAN					
Anti-CCP					
Anti-centromero					
Anti-cardiolipina					
Anti-Sc170					
Anti-RNP					
Anti-DNA					
Anti-Sm					
Anti-TPO					
Crioglobulinas					
Outros					

VIII- MEDICAÇÃO SINTOMÁTICA NO PASSADO OU PRESENTE

	PASSADO	PRESENTE	NÃO
Pilocarpina			
Cevimelina			
Acetilcisteína			
Óleo de linhaça			
Substituto de saliva			
Substituto de lágrima			

IX-IMUNOSSUPRESSOR/IMUNOMODULADOR/TRATAMENTO DE COMORBIDADES

	PASSADO	PRESENTE	NÃO
Hidroxicloroquina			

Metotrexate			
Leflunomida			
Azatioprina			
Baixa dose de corticóide ($\leq 20\text{mg/d}$)			
Alta dose de corticóide ($>20\text{mg/d}$)			
Ciclofosfamida			
Micofenolato mofetil			
Imunoglobulina			
Rituximabe			
Outro biológico. Qual?			
Outro imunossupressor. Qual?			
Anti-inflamatório não esteroideal			
Analgésico			
Antidepressivo			
Opióide leve (tramadol ou codeína)			
Antihipertensivo			
Anticonvulsivante			
Sinvastatina ou outra estatina			
Antidiabético oral			
Insulina			
Inibidor bomba de próton (Omeprazol/outro)			
Bisfosfonatos			
Vitamina D			
Cálcio			
Ácido fólico			
Outros. Especifique:			

X: Ultrassonografia de Parótidas

XI – Sintomas clínicos atuais

Artralgia artrite xerostomia oftalmia secura vaginal

Dispneia Raynaud febre perda de peso linfadenomegalia

Aumento de parótidas adiga déficit de força stesias
 envolvimento cutâneo

XII-SINTOMAS E QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE DE DOENÇA (ESSDAI, ESSPRI) E DE DANO(SSDDI)

ESSDAI INICIAL

Domínios	Peso	Pontuação	Escore Domínio (Peso x Ponto)
Constitutional	3		
Linfadenomegalia	4		
Glandular	2		
Articular (com sinovite)	2		
Cutâneo	3		
Respiratório	5		
Muscular (com miosite)	5		
Envolvimento Renal	6		
Envolvimento Neurológico Periférico	5		
Envolvimento Neurológico Central	5		
Hematológico	2		
Biológico	1		
ESCORE TOTAL ESSDAI (soma dos domínios) :			

ESSDAI ATUAL

Domínios	Peso	Pontuação	Escore Domínio (Peso x Ponto)
Constitutional	3		
Linfadenomegalia	4		
Glandular	2		
Articular (com sinovite)	2		
Cutâneo	3		
Respiratório	5		
Muscular (com miosite)	5		
Envolvimento Renal	6		
Envolvimento Neurológico Periférico	5		
Envolvimento Neurológico Central	5		
Hematológico	2		

Biológico	1		
ESCORE TOTAL ESSDAI (soma dos domínios) :			

ESSPRI ATUAL

	Pontuação de 1 a 10
1. Fadiga	
2. Dor articular	
3. Sintomas de secura	
Total	

SSDDI – Sjogren’s Syndrome Disease Damage Index

Item	Definição	Score	Pontuação
1) Dano oral/saliva			
a) Prejuízo do fluxosalivar	Fluxo salivar não estimulado (<1,5ml/15min)	1	
b) Perda de dentes	Perda completa ou quase completa	1	
2) Dano ocular			
a) Prejuízo lubrificação ocular	Schirmer < 5mm em 5min	1	
b) Anormalidade estrutural	Úlcera de córnea , catarata, blefarite crônica	1	
3) Dano neurológico			
a) Envolvimento de SNC	Envolvimento crônico e estável do SNC	2	
b) Neuropatia periférica	Comprometimento crônico e estável do sistema periférico ou autonômico	1	
4) Dano pleuropulmonar (qualquer um das seguintes alterações):		2	
a) Fibrose pleural	a) Confirmado por imagem		
b) Fibrose intersticial	b) Confirmado por imagem		
c) Significante dano funcional irreversível	c) Confirmado por espirometria		
5) Dano renal (qualquer um das seguintes alterações):		2	
a) Aumento da creatinina ou redução da TFG	a) Anormalidade estável e crônica		
b) Acidose tubular	b) Ph urinário > 6,0 e bicarbonato sérico <15 mmoles/litro em 2 exames consecutivos		
c) Nefrocalcinose	c) Confirmado por imagem		
6) Doença linfoproliferativa (qualquer		5	

uma das seguintes alterações):	a) Clínica e confirmação histológica		
a) Linfoma de célula B	b) Clínica e confirmação histológica		
b) Mieloma múltiplo	c) Clínica e confirmação histológica		
c) Macroglobulinemia de Waldenström			

XIII – ANÁLISE DE SANGUE ATUAL (DATA:)

	Resultado	Unidade
Leucócitos totais		(10 ⁹ /L)
Linfócitos		(10 ⁹ /L)
Plaquetas		(10 ⁹ /L)
Hemoglobina		(g/dL)
Hematócrito		
VHS		(mm/h)
PCR		(mg/dL)
Uréia		(Mmol/L)
Creatinina		(µmol/L)
HCO ₃ ⁻		(mmol/L)
CPK		(Ui/L)
DHL		(UI/L)
IgG		(g/L)
C3		Specify :
C4		Specify :
Glicemia		(mg/dL)
Colesterol Total		(mg/dL)
Colesterol HDL		(mg/dL)
Colesterol LDL		(mg/dL)
Triglicerídeos		(mg/dL)

XIV – ANÁLISE DA URINA (DATA:)

	Resultado	Unidade
PH		
Densidade		
Leucócitos		Número de células
Hemácias		Número de células
Proteínas		Quantitativo

Proteinúria 24h		(g)
-----------------	--	-----

EULAR SJÖGREN'S SYNDROME DISEASE ACTIVITY INDEX (ESSDAI)

<u>Domínio constitucional</u>		
<i>Por favor, atenção para não avaliar sintomas constitucionais não relacionados à doença (como febre de origem infecciosa, perda voluntária de peso).</i>		
Nenhuma atividade	ausência dos sintomas a seguir	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	febre moderada ou intermitente (37,5°-38,5°C) / suores noturnos ou perda de peso involuntária de 5% a 10% do peso corporal	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	febre alta (>38,5°C) / suores noturnos ou perda de peso involuntária de > 10% do peso corporal	<input type="checkbox"/> 2

<u>Domínio de linfadenopatia</u>		
Nenhuma atividade	ausência das características a seguir	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	linfadenomegalia \geq 1 cm em qualquer região ou \geq 2 cm na região inguinal	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	linfadenomegalia \geq 2 cm em qualquer região ou \geq 3 cm em região inguinal ou esplenomegalia (cl clinicamente palpável ou avaliada por exame de imagem)	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	doença proliferativa maligna das células B recente	<input type="checkbox"/> 3

<u>Domínio glandular</u>		
<i>Por favor, atenção para não avaliar aumento do volume glandular não relacionado à doença (como litíase ou infecção).</i>		
Nenhuma atividade	ausência de aumento glandular	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	pequeno aumento glandular com: <ul style="list-style-type: none"> parótida aumentada (\leq 3cm) ou aumento discreto submandibular ou lacrimal¹ 	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	aumento glandular maior com: <ul style="list-style-type: none"> parótida aumentada (>3cm) ou aumento importante submandibular ou lacrimal¹ 	<input type="checkbox"/> 2

1 A distinção entre aumento discreto ou importante do volume glandular submandibular ou lacrimal fica a critério médico.

<u>Domínio articular</u>		
<i>Por favor, atenção para não avaliar envolvimento articular não relacionado à doença, como a osteoartrite..</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento articular ativo no momento	<input type="checkbox"/> 0

Atividade baixa	artralgia nas mãos, punhos, tornozelos e pés acompanhados por rigidez matinal (>30 min)	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	1 a 5 sinovites dentre as 28 ²	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	≥ 6 sinovites dentre as 28 ²	<input type="checkbox"/> 3

- 2 As 28 articulações incluídas no cálculo do DAS28 (Disease Activity Score 28) são ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos.

<u>Domínio Cutâneo</u>		
<i>Por favor, atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (seqüela) do que à atividade da doença ou envolvimento cutâneo não relacionado à doença.</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento cutâneo ativo no momento	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	eritema multiforme	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	vasculite cutânea limitada, incluindo vasculite urticariforme ³ ou púrpura limitada aos pés e tornozelos ou lúpus cutâneo subagudo	<input type="checkbox"/> 1
Atividade alta	vasculite cutânea difusa, incluindo vasculite urticariforme ³ ou púrpura difusa ou úlceras relacionadas à vasculite	<input type="checkbox"/> 3

- 3 Vasculite cutânea limitada envolve <18% da área de superfície corporal; Vasculite cutânea difusa envolve >18% da área de superfície corporal. 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% ; tronco (frontal) = 18% ASC; tronco (dorsal) = 18% ASC

Domínio Respiratório		
<i>Por favor, atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (seqüela) do que à atividade da doença ou envolvimento respiratório não relacionado à doença (ex.cigarro).</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento pulmonar ativo no momento	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	tosse persistente ou envolvimento brônquico sem nenhuma alteração radiológica no raio X simples ou evidência de doença pulmonar intersticial ao Rx simples ou TCAR, com: <ul style="list-style-type: none"> • nenhuma dispnéia e • prova de função pulmonar normal 	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	envolvimento pulmonar moderadamente ativo, tal como doença pulmonar intersticial diagnosticada pelo TCAR com: <ul style="list-style-type: none"> • dispnéia aos grandes esforços (NHYA⁴ II) ou prova de função pulmonar alterada dentro dos seguintes parâmetros: 70% >DLCO⁵ ≥ 40% e/ou 80% > CVF⁶ ≥ 60% 	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	envolvimento pulmonar altamente ativo como doença pulmonar intersticial diagnosticada pelo TCAR com: <ul style="list-style-type: none"> • dispnéia aos pequenos esforços ou ao repouso (NHYA⁴ III, IV) ou prova de função pulmonar alterada: DLCO⁵< 40% e/ou CVF⁶< 60% 	<input type="checkbox"/> 3

Para o diagnóstico da doença pulmonar intersticial o TCAR (Tomografia computadorizada de alta resolução) ou radiografia simples são necessárias e devem ter sido realizadas nos últimos dois anos. 4 NYHA (classificação funcional da New York Heart Association) 5 DLCO (Prova de difusão de dióxido de carbono) 6 CVF (Capacidade vital forçada)

Domínio Renal		
<i>Por favor, atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (seqüela) 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.</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento renal ativo no momento: <ul style="list-style-type: none"> • proteinúria < 0,5g/d, nenhuma hematuria, nenhuma leucocitúria nenhuma acidose ou • proteinúria estável de longa duração devido ao dano/seqüela 	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	evidência de envolvimento específico da atividade renal, limitada a: <ul style="list-style-type: none"> • acidose tubular sem insuficiência renal ou • envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> - com proteinúria (entre 0,5 e 1 g/d) e - sem hematuria ou insuficiência renal (TGF⁷ ≥ 60ml/min) 	<input type="checkbox"/> 1

Atividade moderada	<p>atividade renal moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acidose tubular com insuficiência renal ($TGF^7 < 60$ ml/min) ou • envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> - com proteinúria entre 1 e 1.5g/d e - sem hematúria ou insuficiência renal ($TGF^7 \geq 60$ml/min) ou • evidência histológica: <ul style="list-style-type: none"> - glomerulonefrite e/ou - infiltração intersticial linfóide importante 	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	<p>atividade renal alta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> - proteinúria $> 1,5$ g/d e/ou - hematúria e/ou - insuficiência renal ($TGF^7 < 60$ ml/min) ou • evidência histológica de: <ul style="list-style-type: none"> - glomerulonefrite proliferativa ou - crioglobulinemia relacionada ao envolvimento renal 	<input type="checkbox"/> 3

7 TGF (Taxa de filtração glomerular) calculada com a fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). *N=normal (valor de referência).
EMG= eletromiografia

<u>Domínio Muscular</u>		
<i>Por favor, atenção para não avaliar envolvimento muscular não relacionado à doença, como fraqueza devido a corticosteróides.</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento muscular ativo no momento	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	<p>miosite levemente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ausência de fraqueza e creatinaquinase alterada ($N^* < CK \leq 2N$) 	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	<p>miosite moderadamente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fraqueza (déficit máximo de 4/5) ou creatinaquinase elevada ($2N < CK \leq 4N$) 	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	<p>miosite altamente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fraqueza (déficit $\leq 3/5$) ou creatinaquinase elevada ($> 4N$) 	<input type="checkbox"/> 3

<u>Domínio do sistema nervoso periférico</u>		
<i>Por favor, atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (seqüela) do que à atividade ou envolvimento do sistema nervoso periférico não relacionado à doença.</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento ativo do sistema nervoso periférico, no momento	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	evidência de envolvimento ativo do sistema nervoso periférico, como: <ul style="list-style-type: none"> • polineuropatia periférica axonal diagnosticado pelo ECN/ENMG ou • neuralgia do Trigêmio (V nervo craniano) 	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	evidência de envolvimento moderadamente ativo, do sistema nervoso periférico, como: <ul style="list-style-type: none"> • neuropatia axonal motora e sensorial diagnosticada pelo ECN/ENMG, sem déficit motor ou • neuropatia sensorial pura com a presença de vasculite crioglobulinêmica ou • gangliopatia⁸ com sintomas restritos à ataxia moderada ou • polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP)⁹ com deficiência funcional moderada (sem déficit motor ou ataxia moderada) ou • envolvimento do nervo craniano de origem periférica (exceto nervo do Trigêmio (V)) 	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	evidência de envolvimento altamente ativo do sistema nervoso periférico, como: <ul style="list-style-type: none"> • neuropatia axonal motora e sensorial diagnosticada pela ECN/ENMG com déficit motor $\leq 3/5$ ou • envolvimento do nervo periférico atribuído à vasculite (mononeurite múltipla) ou • ataxia severa atribuída à ganglionopatia⁸ ou • polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP)⁹ com deficiência funcional severa: déficit motor $\leq 3/5$ ou ataxia grave 	<input type="checkbox"/> 3

8 Deficiência sensorial pura com ataxia e deficiência difusa ou abolição do potencial sensitivo no ECN (estudo da condução nervosa)

9 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)

<u>Domínio do Sistema nervoso central</u>		
<i>Por favor, atenção em avaliar como "Nenhuma atividade" lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (seqüela) do que à atividade da doença ou envolvimento do sistema nervoso central não relacionado à doença.</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento ativo do SNC no momento	<input type="checkbox"/> 0
Atividade moderada	manifestações clínicas moderadamente ativas do SNC, como: <ul style="list-style-type: none"> • envolvimento de nervo craniano de origem central ou • neurite óptica ou • síndrome semelhante à esclerose múltipla com sintomas restritos à deficiência sensorial pura ou deficiência cognitiva comprovada 	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	manifestações clínicas altamente ativas do SNC, como: <ul style="list-style-type: none"> • vasculite cerebral com acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório • convulsões ou • mielite transversa ou • meningite linfocítica ou • síndrome semelhante à esclerose múltipla com déficit motor 	<input type="checkbox"/> 3

<u>Domínio hematológico</u>		
<i>Por favor, atenção:</i>		
<i>- levando em conta anemia, neutropenia e trombocitopenia, somente a citopenia auto-imune deve ser considerada.</i>		
<i>- não avaliar citopenia que não esteja relacionada à doença (como deficiência de vitamina ou de ferro, citopenia induzida por droga, como por exemplo, linfocitopenia associada à ciclofosfamida).</i>		
Nenhuma atividade	ausência de citopenia auto-imune	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	citopenia de origem auto-imune com: <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia¹⁰ (1000 < neutrófilos < 1500/mm³) ou anemia¹¹ (10 < Hb < 12g/dl) ou trombocitopenia¹² (100.000 < Plt < 150.000/mm³) ou linfopenia (500 < linfócitos < 1000/mm³) 	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	citopenia de origem auto-imune com: <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia¹⁰ (500 ≤ neutrophils ≤ 1000/mm³) ou anemia¹¹ (8 ≤ Hb ≤ 10g/dl) ou trombocitopenia¹² (50.000 ≤ Plt ≤ 100.000/mm³) ou linfopenia (≤ 500/mm³) 	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	citopenia de origem auto-imune com: <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia¹⁰ (neutrófilos < 500/mm³) ou anemia¹¹ (Hb < 8 g/dl) ou trombocitopenia¹² (Plt < 50.000/mm³) 	<input type="checkbox"/> 3

10 Neutropenia sem nenhuma etiologia conhecida. 11 Anemia com o teste de Coombs positivo e aumento na contagem de reticulócitos

12 Trombocitopenia de origem periférica com nenhuma outra etiologia encontrada, ou em caso de dificuldades para realização de identificação de auto anticorpos anti-plaquetas e/ou a presença de megacariócitos de aspirado de medula óssea e/ou anemia auto-imune associada.

<u>Domíniobiológico</u>		
Nenhuma atividade	ausência de qualquer uma das seguintes alterações	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	<ul style="list-style-type: none"> pico clonal ou hipocomplementemia (C4 ou C3 baixa ou CH50) ou hipergamaglobulinemia ou nível de IgG entre 16 e 20g/L 	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	<ul style="list-style-type: none"> presença de crioglobulinemia ou hipergamaglobulinemia ou nível alto de IgG > 20g/L ou início recente de¹³ hipogamaglobulinemia ou diminuição recente de nível de IgG (<5g/L) 	<input type="checkbox"/> 2

13 Nos últimos 6 meses

CÁLCULO DO ESSDAI

Multiplicar o peso do domínio pela pontuação para obter o escore do domínio.

O valor final é a soma dos escores de todos os domínios.

ESSDAI < 5 = baixo

ESSDAI ≥ 5 e ≤ 14 = moderado

ESSDAI ≥ 15 = alto

ESSDAI domínio: (peso do domínio)	Pontuação do domínio x peso	Qual manifestação?
Constitucional (3)	X 3 =	
Linfadenopatia (4)	X 4 =	
Glandular (2)	X 2 =	
Articular (2)	X 2 =	
Cutâneo (3)	X 3 =	
Respiratório (5)	X 5 =	
Renal (5)	X 5 =	
Muscular (6)	X 6 =	
Sistema nervoso periférico (5)	X 5 =	
Sistema nervoso central (5)	X 5 =	
Hematológico (2)	X 2 =	
Biológico (1)	X 1 =	
ESSDAI TOTAL:		

EULAR SJÖGREN'S SYNDROME PATIENTS REPORTED INDEX (ESSPRI)

Seu médico pediu que você respondesse algumas perguntas relacionadas com a sua doença. Para responder as perguntas, favor levar em consideração a gravidade de seus sintomas nas piores fases apenas durante as **duas últimas semanas**.

Por favor, assinale a alternativa que melhor descreve sua resposta.

Por favor, responda todas as perguntas com atenção.

Exemplo:

Nenhuma dor	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Máximo de dor imaginável					
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

1) O quanto a sua **secura** tem sido grave durante as duas últimas semanas?

Nenhuma secura	<input type="checkbox"/>	Máximo de ressecamento imaginável									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

2) O quanto a sua **fadiga** tem sido grave durante as duas últimas semanas?

Nenhuma fadiga	<input type="checkbox"/>	Máximo de fadiga imaginável									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

3) O quanto a sua **dor** (dores nas juntas ou músculos, nos seus braços ou pernas) tem sido grave durante as duas últimas semanas?

Nenhumador	<input type="checkbox"/>	Máximo de dor imaginável									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

Cálculo do ESSPRI = média aritmética dos 3 domínios (secura, dor e fadiga)

Estado de sintoma aceitável se ESSPRI < 5 pontos

Melhora clinicamente importante se diminuição de pelo menos ≥1 ponto or 15% do ESSPRI total

Item	Definição	Score	Pontuação
1) Dano oral/saliva			
a) Prejuízo do fluxo salivar	Fluxo salivar não estimulado (<1,5ml/15min)	1	
b) Perda de dentes	Perda de todos ou quase todos	1	
2) Dano ocular			
a) Prejuízo na lubrificação ocular	Schirmer < 5mm em 5min	1	
b) Anormalidade estrutural	Úlcera em córnea , catarata, blefarite crônica	1	
3) Dano neurológico			
a) Envolvimento de SNC	Envolvimento crônico e estável do SNC	2	
b) Neuropatia periférica	Comprometimento crônico e estável do sistema periférico ou autonômico	1	
4) Dano pleuropulmonar (qualquer um das seguintes alterações): a) Fibrose pleural b) Fibrose intersticial c) Significante dano funcional irreversível	a) Confirmado por imagem b) Confirmado por imagem c) Confirmado por espirometria	2	
5) Dano renal (qualquer um das seguintes alterações): a) Aumento da creatinina ou redução da TFG b) Acidose tubular c) Nefrocalcinose	a) Anormalidade estável e crônica b) Ph urinário > 6,0 e bicarbonato sérico <15 mmoles/litro em 2 exames consecutivos c) Confirmado por imagem	2	
6) Doença linfoproliferativa (qualquer uma das seguintes alterações): a) Linfoma de célula B b) Mieloma múltiplo c) Macroglobulinemia de Waldenström	a) Clínica e confirmação histológica b) Clínica e confirmação histológica c) Clínica e confirmação histológica	5	