



UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA

# ANÁLISE PROTEÓMICA DA SALIVA COMO INDICADOR PRECOCE NO DIAGNÓSTICO, SEVERIDADE E PROGRESSÃO DA SÍNDROME DE SJOGREN: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

[Proteomic analysis of saliva as an early indicator in the diagnosis, severity and progression of Sjogren's Syndrome: a systematic review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Daniela José da Silva Barros Marques

Orientador:

Doutor Tiago Taveira Gomes

Doutor Rui Moreira

Junho 2025







**ANÁLISE PROTEÓMICA DA SALIVA COMO INDICADOR  
PRECOCE NO DIAGNÓSTICO, SEVERIDADE E PROGRESSÃO  
DA SÍNDROME DE SJOGREN: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

[Proteomic analysis of saliva as an early indicator in the diagnosis, severity and  
progression of Sjogren's Syndrome: a systematic review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Daniela José da Silva Barros Marques

Orientador:

Doutor Tiago Taveira Gomes

Doutor Rui Moreira

Junho 2025



*Dedico esta dissertação ao Dr. Miguel Almeida Santos,*

Se hoje esta dissertação se torna realidade, é porque o destino ou talvez o acaso cruzou os nossos caminhos. A sua sabedoria e o seu amor pela Medicina Dentária são louváveis. Irei lembrar-me sempre com carinho, cada conversa, cada ensinamento e cada incentivo. Mostrou-me com gestos e atitudes (que só um ser humano com um coração verdadeiramente puro consegue ter) o que é cuidar, ajudar e impactar vidas.

Mais do que um mentor, tornou-se um amigo, um exemplo a ser seguido. Obrigada por com a sua dedicação, ética profissional e procura constante por conhecimento me inspirar a ser uma profissional cada vez melhor. A sua confiança em mim foi um presente que me deu asas para voar mais alto. Obrigada por me fazer sentir acolhida e compreendida em todos os momentos. Obrigada por tornar os dias de trabalho mais leves e divertidos. Obrigada pelos seus conselhos que me guiaram por caminhos que jamais teria encontrado sozinha. Por vezes, as pessoas aparecem na nossa vida e mudam tudo, e você foi essa mudança, essa luz, esse impulso silencioso, mas firme que me trouxe até aqui.

Hoje, vejo-o como família, alguém que me “acolheu” com carinho, e me deu a oportunidade de trilhar um caminho que me faz feliz. Agradeço, cada gesto, cada palavra e cada oportunidade. A gratidão por tudo que me deu, é daquelas que não cabe em palavras, mas vive comigo para sempre. A esta pessoa tão especial, que mudou a minha vida para sempre, dedico este trabalho com todo o meu carinho e gratidão. Este diploma não é só meu, é nosso. Obrigada.

*“Eu acho tão bonito quando a gente segue um sonho e não quer mais voltar...”*



## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a minha profunda gratidão aos meus orientadores, Dr. Tiago Taveira Gomes, Dr. Rui Moreira, e Dra. Viviana Macho pela orientação, apoio e paciência ao longo desta jornada. Agradeço por partilharem os seus conhecimentos, por me desafiarem a ir além e por me guiarem com sabedoria e profissionalismo.

Ao Dr. Tiago Taveira, obrigada por acreditar em mim e no meu potencial, e obrigada pela genuína vontade de ajudar a concretizar todos os meus sonhos académicos.

Gostaria também de agradecer à Prof. Dra. Sandra Gavinha e à Prof. Dra. Augusta Silveira, pela atenção, disponibilidade e por tornarem possível a minha conclusão do curso de Medicina Dentária, sem vocês, a minha jornada teria terminado no início do 4º ano letivo.

À minha querida família Queiroga Araújo por ter sido porto seguro em todos os momentos, que me incentivaram a perseguir os meus sonhos com amor e apoio incondicional. A vocês que me deram raízes e asas, dedico este trabalho como prova da minha gratidão.

Às minhas colegas de trabalho, agradeço pela parceira, pelo companheirismo e pelo apoio. As risadas, desafios e conquistas compartilhadas tornaram esta jornada mais leve e prazerosa.

Aos meus colegas de turma, agradeço pela amizade, incentivo e trocas de experiências. As tardes de estudo, os grupos de estudo, e as conversas inspiradoras foram fundamentais para o meu crescimento pessoal e profissional.

À minha binómia, Joana Costa, agradeço pela parceira, confiança e apoio incondicional. As horas de trabalho, as horas em viagens, as dúvidas compartilhadas e os momentos de descontração, fortaleceram a nossa amizade e mostraram-me a importância de ter alguém com quem contar. És sinónimo de amizade verdadeira, que me apoiou em todos os meus momentos de fraqueza e insegurança. Inspiraste-me a fazer mais e melhor, dia após dia. Sem ti, este curso não teria o mesmo sentido e esta jornada não teria o mesmo significado.

A todos vocês, que de diferentes formas contribuíram para a realização deste curso, expresso a minha sincera gratidão. Esta jornada foi repleta de desafios, mas também de

muita aprendizagem e crescimento. Agradeço por fazerem parte da minha história e por me ajudarem a trilhar o meu caminho com mais segurança e confiança.

À Daniela de 2020, quando entrou no primeiro ano deste curso, obrigada por ter-me tornado uma versão melhor de mim mesma ao longo destes 5 anos. Agradeço a mim própria por ter sido resiliente e nunca ter desistido de lutar pelos meus sonhos. Iniciei esta jornada com dois empregos e inscrita num curso superior (Mestrado Integrado de Medicina Dentária) e termino esta jornada com um emprego e inscrita em dois cursos superiores, Mestrado Integrado em Medicina Dentária e a concluir o 3º ano do Mestrado Integrado em Medicina. A vida, com todas as adversidades, é boa.

*Gratidão.*

## RESUMO

A Síndrome de Sjogren é uma doença autoimune sistêmica crônica que afeta preferencialmente as glândulas exócrinas, levando à sua disfunção progressiva. Esta condição manifesta-se clinicamente, de forma predominante, por sintomas de xerofalmita e xerostomia, resultantes da infiltração linfocitária e destruição glandular. O diagnóstico precoce é frequentemente dificultado pela inespecificidade clínica inicial e pela sobreposição com outras condições autoimunes. Esta revisão sistemática tem como principal objetivo analisar o papel da saliva como ferramenta complementar no diagnóstico, monitorização da severidade e avaliação da progressão da Síndrome de Sjogren, respondendo à seguinte questão: “A análise salivar pode contribuir de forma eficaz para o diagnóstico, avaliação da severidade e progressão da Síndrome de Sjogren?”. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect*. Foram utilizadas combinações de palavras chave MeSH com os operadores booleanos “AND” e “OR”: “saliva”, “Sjogren’s Syndrome”, “Diagnosis” e “Biomarkers”. Foram incluídos estudos que analisaram quantitativamente e qualitativamente a saliva de pacientes com diagnóstico confirmado de Síndrome de Sjogren. Dos 122 artigos inicialmente identificados, 27 estudos cumpriram os critérios de inclusão. Verificou-se alterações significativas no perfil proteômico da saliva de doentes com Síndrome de Sjogren primário, refletindo perturbações imunológicas, inflamação local e disfunção glandular. Desta forma, a análise salivar revela-se uma ferramenta não invasiva e promissora na prática clínica, contribuindo para o diagnóstico mais preciso e acompanhamento individualizado da Síndrome de Sjogren.

**Palavras-chave:** “Síndrome de Sjogren”, “Saliva”, “biomarcadores salivares”, “proteômica”, “beta 2-microglobulina”.



## ABSTRACT

Sjogren's Syndrome is a chronic systemic autoimmune disease that primarily affects the exocrine glands, leading to their progressive dysfunction. Clinically, this condition predominantly manifests with symptoms of xerophthalmia and xerostomia, resulting from lymphocytic infiltration and glandular destruction. Early diagnosis is often hindered by the initial clinical nonspecificity clinical presentation and by the overlap with other autoimmune conditions. This systematic review aims to analyse the role of saliva as a complementary tool in the diagnosis, severity monitoring, and progression assessment of Sjogren's Syndrome, addressing the following question: "Can salivary analysis effectively contribute to the diagnosis, severity evaluation and progression of Sjogren's Syndrome?". To answer this, a bibliographic search was conducted in the PubMed and SciencDirect databases. Combinations of MeSH keywords with the Boolean operators "AND" and "OR" were used: "saliva", "Sjogren's Syndrome", "Diagnosis", and "Biomarkers". Studies that quantitatively and qualitatively analyzed the saliva of patients with a confirmed diagnosis of Sjogren's Syndrome were included. Of the 122 articles initially identified, 27 studies met the inclusion criteria. Significant changes were observed in the salivary proteomic profile of patients with primary Sjogren's syndrome, reflecting immunological disturbances, local inflammation, and glandular dysfunction. Thus, salivary analysis proves to be a non-invasive and promising tool in clinical practice, contributing to a more accurate diagnosis and individualized follow-up of Sjogren's Syndrome.

**Keywords:** "Sjogren's syndrome", "Saliva", "saliva biomarkers", "proteomics", "beta 2-microglobulin".



# ÍNDICE GERAL

<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>II. METODOLOGIA.....</b>	<b>3</b>
1. Desenho do estudo.....	3
2. Fontes de informação e estratégia de pesquisa.....	3
3. Seleção dos artigos e critérios de elegibilidade.....	4
4. Risco de viés (avaliação crítica metodológica) .....	5
5. Resultados.....	6
6. Síntese dos Resultados dos Estudos incluídos.....	16
7. Biomarcadores salivares para diagnóstico.....	16
8. Biomarcadores relacionados à gravidade clínica.....	17
9. Potencial para monitorização da Progressão da SS.....	17
<b>III. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
1. Síndrome de Sjogren .....	19
2. Etiologia.....	20
3. Desafios no diagnóstico da Síndrome de Sjogren .....	20
4. Biomarcadores Salivares e sua Relevância na SS .....	21
5. Proteolítica Salivar como potencial indicador da SS.....	22
6. Diagnóstico e Avaliação .....	22
7. Critérios de Diagnóstico .....	23
8. Proteolítica Salivar: Fundamentos e Aplicações .....	27
i. Enzimas Proteases na Saliva: Diversidade e Funções.....	27
ii. Regulação da Proteólise Salivar .....	28
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
<b>V. DISCUSSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>VI. CONCLUSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>43</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Diagrama de fluxo PRISMA com a informação sobre as diferentes fases da seleção dos artigos .....	8
---	---



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> : Modelo PICO para a formulação da questão clínica. ....	3
<b>Tabela 2</b> : Resultados obtidos nas diferentes bases de dados. ....	7
<b>Tabela 3</b> : Características dos estudos incluídos.....	9
<b>Tabela 4</b> : Avaliação crítica metodológica dos estudos de acurácia diagnóstica .....	13
<b>Tabela 5</b> : Avaliação crítica metodológica dos estudos transversais analíticos .....	14
<b>Tabela 6</b> : Avaliação crítica metodológica dos estudos com checklist de ensaio clínico .....	31
<b>Tabela 7</b> : Critérios EULAR/ACR para classificação da pSS: <b>Erro! Marcador não definido.</b>	
<b>Tabela 8</b> : Resumo dos artigos selecionados.....	31



## LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

SS– *Síndrome de Sjogren*

SS primária – *Síndrome de Sjogren primária*

SS secundária – *Síndrome de Sjogren secundária*

ACR – *American College of Rheumatology* (Colégio Americano de Reumatologia)

EULAR – *European League Against Rheumatism*

ESSDAI – *EULAR Sjogren Syndrome Disease Activity Index*

ESSPRI – *EULAR Sjogren Syndrome Patient Reported Index*

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

LC- MS/MS – *Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry*

2-DE– *Two-Dimensional Electrophoresis*

AUC – Área sob a curva

$\beta$ 2-MG –  $\beta$ 2- microglobulina

TRIM29 – *Tripartite Motif Containing 29*

Siglec-5 – *Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 5*

SSA/Ro – Anticorpo anti-Ro (autoanticorpo)

SSB/La – Anticorpo anti-La (autoanticorpo)

pSS– *Primary Sjogren's Syndrome* (Síndrome de Sjogren primária)

ROC – *Receiver Operating Characteristic* (Curva ROC)

IgG –Imunoglobulina G

IgA –Imunoglobulina A



## I. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune crônica, caracterizada pela infiltração linfocítica e consequente disfunção das glândulas exócrinas, principalmente as salivares e lacrimais, resultando xerostomia e xeroftalmia. A SS pode ser classificada como primária, quando ocorre isoladamente, ou secundária, quando associada a outras doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatóide.

A SS afeta predominantemente mulheres, com uma proporção de 9:1 em relação aos homens, e sua prevalência varia de 0,1% a 0,4% na população geral. A doença pode-se manifestar em qualquer idade, mas é mais comum em mulheres na faixa etária de 40 a 60 anos (Mariette et al., 2018).

O diagnóstico da SS pode ser desafiante, uma vez que os sintomas são comuns a outras condições e não existem biomarcadores específicos amplamente utilizados na prática clínica. Atualmente, o diagnóstico é baseado em uma combinação de critérios clínicos, laboratoriais e histopatológicos, incluindo a presença de secura ocular e oral, testes de função lacrimal e salivar, e a detecção de autoanticorpos, como o anticorpo anti-Ro/SSA. No entanto, esses critérios diagnósticos podem não ser suficientes para identificar a SS nos seus estádios iniciais, o que pode levar a um atraso no diagnóstico e, consequentemente, no início do tratamento adequado. Além disso, a avaliação da severidade e progressão da SS ainda é um desafio, uma vez que a doença pode apresentar diferentes graus de gravidade e evoluir de forma variável em cada paciente.

A procura por novos biomarcadores que possam auxiliar no diagnóstico precoce, na avaliação da severidade e na predição da progressão da SS tem sido objeto de diversos estudos. Nesse sentido, a análise da proteólítica salivar tem-se mostrado promissora, uma vez que a saliva contém uma variedade de enzimas proteolíticas que podem refletir o estado de saúde das glândulas salivares e do organismo como um todo.

A proteólítica salivar é o processo de quebra de proteínas em peptídeos menores ou aminoácidos por enzimas proteases presentes na saliva. Estudos recentes têm demonstrado que a atividade proteolítica salivar pode estar alterada em pacientes com SS, com um aumento da atividade de algumas enzimas e diminuição de outras. Essas alterações podem estar relacionadas com a inflamação e disfunção glandular características da doença.

Análise proteômica da saliva como indicador precoce no diagnóstico, severidade e progressão da Síndrome de Sjögren

Assim, a análise da proteólítica salivar como indicador precoce no diagnóstico, severidade e progressão da Síndrome de Sjögren é de grande relevância, uma vez que pode contribuir para um diagnóstico mais precoce e preciso da doença, permitindo um acompanhamento mais adequado dos pacientes e, conseqüentemente, um melhor prognóstico.

Esta revisão sistemática tem como principal objetivo informar os médicos sobre a importância no diagnóstico precoce por métodos não invasivos, respondendo à seguinte questão: “A análise salivar pode contribuir de forma eficaz para o diagnóstico, avaliação da severidade e progressão da Síndrome de Sjögren?”

## II. METODOLOGIA

### 1. Desenho do estudo

O protocolo relativo à metodologia desta revisão sistemática encontra-se registado sob o número CRD420251022739 na plataforma PROSPERO e foi de encontro às guidelines PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Shamseer et al., 2015).

A questão clínica formulada para a prossecução dessa revisão sistemática foi baseada na estratégia PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) utilizada nas revisões sistemáticas, para definir a pergunta de pesquisa (Tabela 1). A questão clínica foi: A análise salivar pode contribuir de forma eficaz para o diagnóstico, avaliação da severidade e progressão da Síndrome de Sjogren?

**Tabela 1**

*Modelo PICO para a formulação da questão clínica.*

<b>População</b>	Pacientes diagnosticados com Síndrome de Sjogren
<b>Intervenção</b>	Análise dos componentes da saliva como ferramenta de diagnóstico e monitorização
<b>Comparação</b>	Pacientes sem Síndrome de Sjogren
<b>Outcome</b>	Identificar biomarcadores salivares associados ao desenvolvimento, severidade e progressão da Síndrome de Sjogren

### 2. Fontes de informação e estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed e ScienceDirect*. Foram utilizadas combinações de palavras-chave e termos *MeSH* com o marcador booleano “AND” e “OR”: (*"Sjögren's syndrome" OR "SS"*) AND (*"salivary proteases" OR "salivary proteolysis" OR "salivary protease activity" OR "salivary enzymes" OR "saliva" OR "Beta 2- microglobulin"*) AND (*"biomarker" OR "diagnosis" OR "prognosis" OR "disease activity" OR "severity" OR "progression"*). Os filtros aplicados foram: artigos

publicados nos últimos 10 anos, estudos transversais, ensaios clínicos, meta-análises, estudos caso-controle, estudos de cohort retrospectivos e artigos que fossem *free full text*.

A seleção dos artigos foi realizada com base em critérios de inclusão e exclusão.

**Critérios de inclusão:** estudos realizados em humanos, estudos que abordem a saliva como biomarcador para o diagnóstico, severidade ou progressão da Síndrome de Sjogren.

**Critérios de exclusão:** estudos realizados em animais e estudos que não relatem a saliva como potencial biomarcador.

### 3. Seleção dos artigos e critérios de elegibilidade

Uma avaliação preliminar dos títulos e resumos dos artigos foi realizada para determinar que artigos atendiam aos objetivos do estudo, e os artigos irrelevantes e duplicados foram removidos. Todos os artigos que se encontravam completos foram lidos na íntegra após a fase de identificação inicial, a fim de verificar a elegibilidade. Dois investigadores (DM, TG) independentes fizeram a triagem e a extração da informação, aplicando os critérios de elegibilidade aos artigos considerados. No caso de discrepâncias relativas à seleção, as mesmas foram resolvidas por consenso.

#### **Critérios de elegibilidade:**

Tipologia do estudo: estudos transversais, estudos caso-controle e estudos de cohort retrospectivos.

Participantes incluídos: Pacientes com diagnóstico confirmado de Síndrome de Sjogren, conforme os critérios ACR/EULAR 2016

Participantes excluídos: Participantes sem confirmação diagnóstica de SS, casos exclusivamente pediátricos, estudos em modelos animais ou in vitro, estudos que abordem apenas a saliva estimulada ou que não analisem a saliva diretamente como biomarcador.

Tipo de exposição: Apresentar a Síndrome de Sjogren confirmada, segundo critérios clínicos, laboratoriais ou histopatológicos.

Outcome primário: Identificação e/ou validação de biomarcadores salivares com utilidade para o diagnóstico da SS.

Outcome secundário: Avaliar a associação entre biomarcadores salivares e indicadores de gravidade clínica ou progressão da doença.

A estratégia para extração dos dados foi previamente estabelecida, sendo definida com base no desenho e tipo do estudo, características das amostras, outcome avaliado e como foi medido, análise estatística, incluindo o ajuste para fatores de confundimento, resultados gerais e força da associação. Os dados foram extraídos dos artigos tal como estavam descritos nos estudos.

Para esta revisão sistemática foram incluídos nove estudos que cumpriram integralmente os critérios de elegibilidade estabelecidos. No entanto, foram ainda consultados quatro artigos adicionais, de elevada relevância científica, que, embora não tenham sido incluídos formalmente na análise sistemática, foram utilizados como apoio complementar na discussão crítica dos resultados, com o objetivo de enriquecer a interpretação dos achados.

Esta revisão foi constituída por 13 artigos.

#### 4. Risco de viés (avaliação crítica metodológica)

Foi realizada uma avaliação crítica da qualidade metodológica de todos os artigos incluídos, utilizando três ferramentas elaboradas pelo Joanna Briggs Institute: “*Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*” para estudos transversais, “*Checklist for Case Control Studies*” para estudos caso-controle e “*Checklist for Cohort Studies*” para os estudos de cohort retrospectivos (Moola et al., 2020).

Todas as revisões sistemáticas incorporam um processo de crítica ou avaliação das evidências da pesquisa. O objetivo desta avaliação foi avaliar a qualidade metodológica de um estudo e determinar até que ponto o estudo abordou a possibilidade de viés na sua conceção, condução e análise.

Todos os artigos selecionados para inclusão na revisão sistemática foram submetidos a avaliação rigorosa por dois avaliadores críticos (DM, TG). Os resultados desta avaliação foram usados para transmitir a síntese e interpretação dos resultados do estudo. Foi necessário incluir mais dois avaliadores (RM, VM) para desempate em situações de inconcordância entre os outros dois avaliadores. Para avaliação das evidências da

pesquisa foi preenchido o formulário com as ferramentas de avaliação crítica do JBI (Moola et al., 2019) pelos quatro avaliadores (DM, TG, RM, VM).

As ferramentas são constituídas, respetivamente, por 8, 10 e 13 parâmetros de avaliação, que levam os examinadores a percorrer a totalidade dos artigos, com o objetivo de preencher cada um dos parâmetros com “*Yes*”, nos casos em que o artigo possua a totalidade da informação em avaliação; “*No*”, quando o artigo não possui qualquer referência à informação em avaliação, “*Unclear*”, em casos nos quais a informação em avaliação está apenas mencionada de forma parcial, “*Not applicable*” quando o parâmetro não é passível de ser aplicado ao artigo em avaliação por determinantes metodológicas.

## 5. Resultados

No levantamento bibliográfico preliminar nas bases de dados eletrônicas obtiveram-se 122 artigos. A plataforma Ryyan detetou 7 duplicados, resultando num total de 115 artigos para a triagem inicial.

Após o processo de triagem e avaliação, foram incluídos 9 estudos na síntese final da presente revisão sistemática. Os estudos foram publicados entre 2015 e 2024 e conduzidos em países como China, Japão, Coreia do Sul, e Itália. Os estudos incluíram pacientes com diagnóstico confirmado de Síndrome de Sjogren (primária, na maioria dos casos), e utilizaram amostras de saliva (total, estimulada ou não estimulada), frequentemente em combinação com soro, para análise de biomarcadores. A estratégia da pesquisa é apresentada na tabela 2. A tabela 3 apresenta as principais características dos estudos, incluindo autor, ano, país, biomarcadores analisados, tipo de amostra, número de participantes e tipo de estudo.

**Tabela 2**

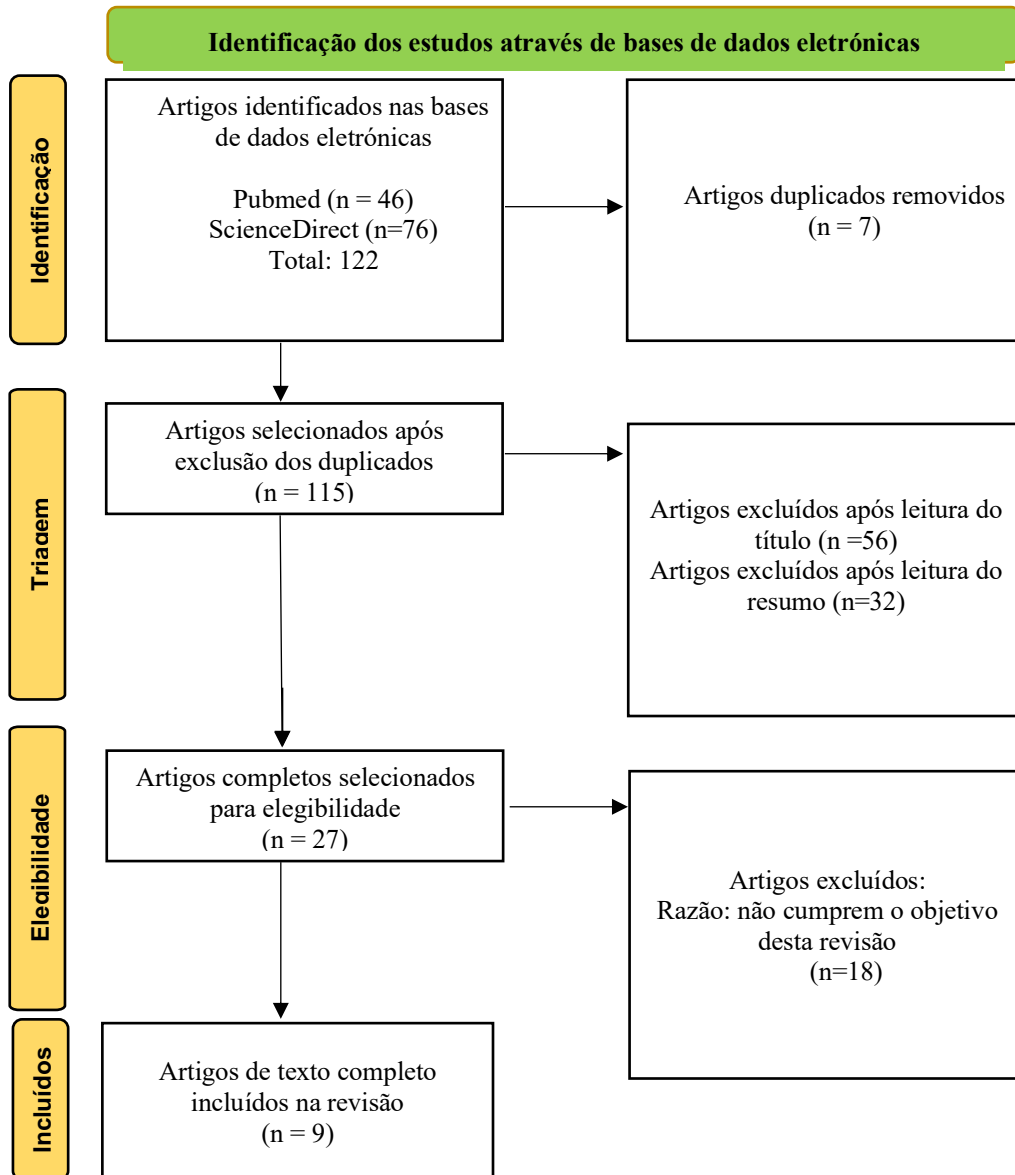
*Resultados obtidos nas diferentes bases de dados.*

<b>Base de dados</b>	<b>Termos de pesquisa</b>	<b>Resultados</b>
PubMed	("Sjögren's syndrome" OR "SS") AND ("salivary proteases" OR "salivary proteolysis" OR "salivary protease activity" OR "salivary enzymes" OR "saliva") AND ("biomarker" OR "diagnosis" OR "prognosis" OR "disease activity" OR "severity" OR "progression")	46
ScienceDirect	(saliva OR salivary proteolysis OR Beta2-microglobulin) AND Sjögren syndrome AND (diagnosis OR prognosis)	76

Depois de ter encontrado os artigos apropriados, uma seleção de artigos foi feita para identificar possíveis novos biomarcadores salivares para diagnóstico precoce da Síndrome de Sjogren. As instruções do PRISMA foram seguidas ao longo do processo de seleção dos artigos. Após a remoção dos artigos duplicados (7), ficou-se com 115 artigos. Foram excluídos 56 artigos após leitura dos títulos e 32 após leitura do resumo. Então selecionaram-se 27 artigos para a leitura completa e aplicação dos critérios de elegibilidade escolhidos. No final verificou-se um total de 9 artigos (Figura 1).

Figura 1

Diagrama de fluxo PRISMA com a informação sobre as diferentes fases da seleção dos artigos.



**Tabela 3***Características dos Estudos Incluídos*

<b>Autor/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>País</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>Amostra</b>	<b>N</b>	<b>Tipo de Estudo</b>
<b>Wei et al. (2015)</b>	“Role of salivary anti-SSA/B antibodies for diagnosing primary Sjogren’s syndrome”	China	Anti-SSA/B	Saliva	240	Diagnóstico
<b>Garza-Garcia et al. (2016)</b>	“Salivary $\beta$ 2-Microglobulin positively correlates with ESSPRI in patients with primary Sjogren’s syndrome”	México	$\beta$ 2-microglobulina	Saliva	71	Gravidade
<b>Agrawi et al. (2017)</b>	“Identification of potential saliva and tear biomarkers in primary Sjogren’s syndrome, utilising the extraction of extracellular vesicles and proteomics analysis”	Oslo	EVs+proteínas	Saliva+lágrima	59	Diagnóstico
<b>Torres et al. (2017)</b>	“Beta-2 microglobulin in Whole Unstimulated Saliva Can Effectively Distinguish Between Sjogren’s syndrome and Non-Autoimmune Sicca Symptoms”	México	$\beta$ 2-microglobulina	Saliva não estimulada	192	Diagnóstico

**Tabela 4**

*Características dos Estudos Incluídos (cont.)*

<b>Autor/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>País</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>Amostra</b>	<b>N</b>	<b>Tipo de Estudo</b>
<b>Lee et al. (2019)</b>	“Soluble Siglec-5 is a novel salivary biomarker for primary Sjogren’s syndrome”	Coreia do Sul	Siglec- 5 solúvel	Saliva	90	Diagnóstico
<b>Sembler Moller et al. (2020)</b>	“Proteomics of Saliva, Plasma, and salivary gland tissue in Sjogren’s Syndrome and non-Sjogren’s patients identify novel biomarker candidates”	Copenhaga	Multiproteico	Saliva, plasma, biópsia	40	Diagnóstico+gravidade
<b>Sembler Moller et al. (2021)</b>	“Combined serum anti-SSA/Ro and salivary TRIM29 reveals promising high diagnostic accuracy in patients with primary Sjogren’s Syndrome”	Estados Unidos	TRIM29 e anti-SSA/Ro	Saliva+soro	40	Diagnóstico
<b>Di Giorgi et al. (2022)</b>	“Salivary Proteomics Markers for Preclinical Sjogren’s Syndrome: A Pilot Study”	Itália	Vários (proteômica)	Saliva	27	Diagnóstico

**Tabela 5**

*Características dos Estudos Incluídos (cont.)*

<b>Autor/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>País</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>Amostra</b>	<b>N</b>	<b>Tipo de Estudo</b>
<b>Zhang et al. (2024)</b>	“A non-invasive model for diagnosis of primary Sjogren’s disease based on salivary biomarkers, sérum, autoantibodies, and Schirmer’s test”	China	TRIM29+autoanticorpos	Saliva+soro	258	Diagnóstico

Após o preenchimento das ferramentas JBI, os estudos foram classificados segundo a sua qualidade metodológica em três características: alta, moderada ou baixa. Esta categorização teve como base o número total de critérios atendidos e a gravidade das limitações metodológicas. Foram considerados de alta qualidade os estudos que cumpriram  $\geq 8$  critérios, sem falhas graves. Estudos com 5 a 7 critérios atendidos ou com uma limitação metodológica relevante (como ausência de duplo cego) foram classificados como moderados. Por fim, estudos com  $\leq 4$  critérios ou limitações metodológicas significativas (ex.: amostra muito reduzida ou ausência de controle) foram considerados de baixa qualidade. Esta classificação foi fundamental para orientar a interpretação dos resultados.

**Tabela 6***Avaliação crítica metodológica dos estudos de acurácia diagnóstica*

<b>Autor/ Ano</b>	<b>Q1</b>	<b>Q2</b>	<b>Q3</b>	<b>Q4</b>	<b>Q5</b>	<b>Q6</b>	<b>Q7</b>	<b>Q8</b>	<b>Q9</b>	<b>Q10</b>	<b>N Yes</b>
<b>Wei et al. (2015)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	8
<b>Agrawi et al. (2017)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	8
<b>Torres et al. (2017)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Não	Não	Yes	Yes	Yes	Yes	8
<b>Lee et al. (2019)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	8
<b>Sembler et al. (2021)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	7
<b>Di Giorgi et al. (2022)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	8
<b>Zhang et al. (2024)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	8

Nota: Q1 Critérios de inclusão claramente definidos? Q2- Condição medida de forma válida e confiável? Q3- Padrão de referencia usado adequadamente? Q4- Prticipantes submetidos a ambos os testes?; Q5- Teste índice interpretado cegamente ao padrão?; Q6- Padrão de referencia interpretado cegamente ao indice?; Q7- Amostragem

apropriada?; Q8 Tempo entre os testes aceitável ?; Q9- Aplicação consistente dos testes ?; Q10- Métodos estatísticos apropriados? Yes: sim; No: não; Unclear: incerto; Not applicable: não aplicável.

**Tabela 7**

*Avaliação crítica metodológica dos estudos transversais analíticos*

<b>Autor/Ano</b>	<b>Q1</b>	<b>Q2</b>	<b>Q3</b>	<b>Q4</b>	<b>Q5</b>	<b>Q6</b>	<b>Q7</b>	<b>Q8</b>	<b>N Yes</b>
<b>Garza-Garcia et al. (2016)</b>	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	6
<b>Baldini et al. (2020)</b>	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	Yes	Yes	6
<b>Sembler-Moller et al. (2020)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	8
<b>Tanaka et al. (2020)</b>	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Unclear	8
<b>Zhang et al. (2024)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	8

Nota: Q1 – Critérios de inclusão claramente definidos? Q2- Condição e exposição medidas de forma confiável?; Q3- Critérios objetivos usados para medição ?; Q4- Confundidores identificáveis?; Q5- Estratégias para controle de confundidores descritas ?; Q6- Medidas de desfecho válidas e confiáveis?; Q7- Métodos estatísticos confiáveis? Q8- Participantes apropriados? Yes: sim; No: não; Unclear: incerto; Not applicable: não aplicável.

**Tabela 6**

*Avaliação crítica metodológica dos estudos com checklist de ensaio clínico*

<b>Autor/Ano</b>	<b>Q1</b>	<b>Q2</b>	<b>Q3</b>	<b>Q4</b>	<b>Q5</b>	<b>Q6</b>	<b>Q7</b>	<b>Q8</b>	<b>Q9</b>	<b>Q10</b>	<b>Q11</b>	<b>Q12</b>	<b>Q13</b>	<b>N Yes</b>
<b>Oliveira et al. (2021)</b>	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	8

Nota: Q1 – Alocação aleatória? Q2- Ocultação da alocação? Q3- Grupos semelhantes na linha de base? Q4- Cegamento dos participantes? Q5- Cegamento dos responsáveis pela aplicação? Q6- Cegamento dos avaliadores? Q7- Seguimento completo? Q8- Intencao de tratar utilizada? Q9-Resultados comparáveis entre grupos? Q10- Resultados medidos de forma válida? Q11-Medidas confiáveis? Q12-Análise estatística apropriada? Q13- Registo do ensaio ou protocolo disponível? Yes: sim; No: não; Unclear: incerto; Not applicable: não aplicável.

## 6. Síntese dos Resultados dos Estudos incluídos

Foram incluídos 9 estudos na análise principal da presente revisão sistemática, todos classificados como de qualidade metodológica alta ou moderada, conforme os critérios do Joanna Briggs Institute. A maioria dos estudos teve como objetivo principal a avaliação da acurácia diagnóstica de biomarcadores salivares na Síndrome de Sjogren (SS), enquanto outros abordaram a sua associação com a gravidade clínica ou progressão da doença.

## 7. Biomarcadores salivares para diagnóstico

Sete dos nove estudos analisaram a utilidade de biomarcadores salivares como ferramenta de diagnóstico para a SS. Os marcadores mais frequentemente estudados incluíram B2-microglobulina (B2-MG), TRIM29, anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSA/B, e Siglec-5 solúvel.

O estudo de Sembler Moller et al. (2021) demonstrou que a combinação de TRIM29 salivar e anti-SSA/Ro sérico atingiu sensibilidade de 92% e especificidade de 95%, com AUC superior a 0,90, sugerindo alto potencial diagnóstico. De forma semelhante, Zhang et al. ((2024) validou um modelo diagnóstico não invasivo baseado na TRIM29 salivar, anticorpos anti-SSA e o teste de Schirmer, também com desempenho diagnóstico elevado.

Wei al. (2015), avaliaram os anticorpos anti-SSA/B na saliva, encontrando uma boa concordância com os achados séricos e valor discriminatório significativo. Lee et al. (2019) propuseram o Siglec-5 solúvel como novo biomarcador salivar, demonstrando acurácia promissora na diferenciação entre SS primária e controles.

Sembler-Moller et al. (2020) e Di Giorgi et al. (2022), utilizaram abordagens proteômicas para identificar perfis moleculares salivares diferenciadores entre pacientes com SS e indivíduos sem a doença. Apesar da elevada complexidade analítica, ambos os estudos identificaram proteínas com potencial diagnóstico, ainda sem que validação externa.

Por fim, Torres et al. (2017) avaliou a B2-microglobulina na saliva não estimulada, encontrando níveis significativamente mais altos em pacientes com SS comparado a

indivíduos com sintomas sicca não autoimunes, com sensibilidade de 81% e especificidade de 78%.

#### 8. Biomarcadores relacionados à gravidade clínica

Três estudos abordaram a relação entre biomarcadores salivares e parâmetros de gravidade clínica da SS. O estudo de Garza-Garcia et.al (2016) demonstrou a correlação positiva entre os níveis de B2-MG e o índice ESSPRI, sugerindo que este marcador pode refletir o grau de sintomatologia reportada pelos pacientes.

Sembler-Moller et al. (2020) exploraram perfis proteomicos na saliva, plasma e biópsia das glândulas, encontrando diferentes assinaturas moleculares associadas a graus distintos de disfunção glandular, sugerindo um papel potencial desses biomarcadores na estratificação da gravidade da doença.

Wei et al. (2015), num estudo piloto com pacientes em estágio pré-clínico, sugeriram que alterações proteômicas salivares podem estar presentes antes do diagnóstico clínico, o que aponta para o possível valor prognostico desses marcadores.

#### 9. Potencial para monitorização da Progressão da SS

Embora nenhum dos estudos tenha avaliado longitudinalmente a progressão da SS, os achados de Sembler Moller et al. (2020) e Garza Garcia et al. (2016) indicam que determinados biomarcadores proteomicos podem ser úteis, não apenas no diagnóstico, mas também na monitorização da atividade da doença ao longo do tempo. No entanto, essa hipótese necessita de validação em estudos prospectivos.

Análise proteômica da saliva como indicador precoce no diagnóstico, severidade e progressão da Síndrome de Sjogren

### III. REVISÃO DA LITERATURA

#### 1. Síndrome de Sjogren

A Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune crônica e sistêmica, caracterizada por infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, com consequente disfunção glandular. Afeta predominantemente as glândulas salivares e lacrimais, resultando em manifestações clínicas típicas de xerostomia e xeroftalmia. (Mariette et al., 2018; Sjögren's Syndrome Foundation, 2023). Essa condição insidiosa pode manifestar-se de forma isolada, configurando a SS primária (SSp), ou estar associada a outras doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a artrite reumatoide (AR) e a esclerose sistêmica, caracterizando a SS secundária (SSs) (Gottenberg et al., 2014; Bowman, 2012).

A fisiopatologia da SS é complexa e multifacetada, envolvendo uma interação intrínseca de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (Tzioufas et al., 2017; Fragkiadaki et al., 2015). A predisposição genética, influenciada por genes de suscetibilidade e polimorfismos, pode ser modulada por fatores epigenéticos, como a metilação do DNA e modificações de histonas, que regulam a expressão genética (Mariette et al., 2018). Os fatores ambientais, como infecções víricas (vírus Epstein-Barr, vírus da hepatite C) e o stress, também podem desencadear ou exacerbar a resposta autoimune (Sibilia et al., 2016).

No cerne da patogênese da SS, encontra-se a ativação aberrante do sistema imunitário, com destaque para os linfócitos T e B (Aksoy et al., 2020). Os linfócitos T, infiltrados nas glândulas exócrinas, orquestram a resposta inflamatória, libertando citocinas pró-inflamatórias, como o interferão-gama (IFN- $\gamma$ ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Brito-Zerón et al., 2016). Os linfócitos B, por sua vez, são responsáveis pela produção de autoanticorpos, como os anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, que desempenham um papel crucial no diagnóstico e na patogênese da SS (Al-Hashimi et al., 2016).

A inflamação crônica, perpetuada pela infiltração linfocítica e pela produção de citocinas e autoanticorpos, leva à disfunção progressiva das glândulas exócrinas (Corneec et al., 2013). As células epiteliais das glândulas salivares e lacrimais são alvos da agressão autoimune, sofrendo apoptose (morte celular programada) e tendo a sua capacidade de secreção de fluidos comprometida (Kontinen et al., 2015). A fibrose, caracterizada pelo

depósito excessivo de tecido conjuntivo, também contribui para a disfunção glandular e a atrofia das glândulas.

## 2. Etiologia

A etiologia da Síndrome de Sjogren é complexa e multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e hormonais (Mariette & Criswell, 2018). Diversos estudos associam variantes genéticas como HLA-DRB1\*01:01, STAT4 e IRF5 à suscetibilidade para SS (Lessard et al., 2013; Konsta et al., 2020). Além disso, há evidências que defendem que infecções virais, especialmente o vírus de Epstein-Barr, atuem como “gatilhos” ambientais, atacando células epiteliais glandulares que funcionam como células apresentadoras de antígenos, promovendo a autoimunidade (Mavragani & Moutsopoulos, 2019).

O predomínio feminino da doença – com proporção mulher: homem de 9:1 – sugere um papel importante das hormonas sexuais. A queda de estrogénio, especialmente após o período perimenopáusico, pode modular negativamente a função das glândulas salivares e promover respostas imunes pró-inflamatórias (Baer et al., 2015).

## 3. Desafios no diagnóstico da Síndrome de Sjogren

As manifestações clínicas da SS são diversas e podem variar de paciente para paciente, refletindo a complexidade da doença e o envolvimento de diferentes órgãos e sistemas. Os sintomas mais comuns incluem a secura da boca (xerostomia), dos olhos (xeroftalmia) e de outras mucosas, como o nariz e a vagina. A fadiga, muitas vezes debilitante, é um sintoma frequente e pode impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A pele pode ser acometida por erupções cutâneas, como o eritema anular e a vasculite cutânea. Os pulmões podem ser afetados pela doença pulmonar intersticial, uma condição grave que pode levar à insuficiência respiratória. Os rins podem ser comprometidos pela nefrite intersticial, uma inflamação que pode levar à insuficiência renal. A dor, seja articular (artralgia), muscular (mialgia) ou neuropática (lesão nos nervos), com manifestações como a neuropatia periférica, que causa dor, dormência e formigamento nos membros também são queixas comuns e podem ser um desafio terapêutico.

O diagnóstico precoce da SS é de suma importância para prevenir danos irreversíveis às glândulas e outros órgãos, reduzir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico tardio pode levar a complicações graves, como a síndrome de Sjögren secundária, o linfoma de células B e o dano irreversível a outros órgãos.

Apesar da importância do diagnóstico precoce, a SS ainda é uma doença subdiagnosticada, devido à sobreposição de sintomas com outras condições e à falta de biomarcadores específicos. Os métodos de diagnóstico atuais, como os critérios clínicos, laboratoriais e histopatológicos, podem não ser suficientes para identificar a SS nos seus estádios iniciais, o que destaca a necessidade urgente de novos biomarcadores que possam auxiliar no diagnóstico precoce, na avaliação da severidade e na predição da progressão da doença.

#### 4. Biomarcadores Salivares e sua Relevância na SS

Biomarcadores são indicadores objetivos de processos biológicos, patológicos ou farmacológicos, podendo ser usados no diagnóstico, prognóstico e monitorização de doenças (Strimbu & Tavel, 2010).

Na Síndrome de Sjögren, a saliva tem se mostrado um fluido ideal para análise, devido à sua colheita não invasiva e à proximidade direta com o sítio afetado.

Estudos recentes demonstram que proteínas como B2-microglobulina, TRIM29 e Siglec-5 apresentam expressão aumentada na saliva de pacientes com SS e estão associadas a maior atividade da doença ou precisão no diagnóstico (Ryu et al., 2023; Shen et al., 2022). Autoanticorpos como anti-SSA/Ro e anti-SSB/La também podem ser detetados na saliva e correlacionam-se com os achados séricos (Zhou et al, 2019).

Análises proteômicas de larga escala têm vindo a identificar assinaturas salivares com potenciais biomarcadores que discriminam entre SS primária, controles saudáveis e pacientes com sintomas de secura sem evidência de doença autoimune (Delaleu et al., 2012; Baldini et al., 2020). Estas descobertas têm potencial para revolucionar o diagnóstico precoce e monitorização da SS em contexto clínico.

## 5. Proteolítica Salivar como potencial indicador da SS

A proteolítica salivar, que se refere ao processo de quebra de proteínas em peptídeos menores ou aminoácidos por enzimas proteases presentes na saliva, surge como uma abordagem promissora na procura por novos biomarcadores na SS. Estudos recentes têm demonstrado que a atividade proteolítica salivar pode estar alterada em pacientes com SS, com um aumento da atividade de algumas enzimas e diminuição de outras. Essas alterações podem estar relacionadas com a inflamação e disfunção glandular características da doença, o que sugere que a proteolítica salivar pode refletir o estado de saúde das glândulas salivares e do organismo como um todo.

A análise da proteolítica salivar como indicador precoce no diagnóstico, severidade e progressão da Síndrome de Sjögren é de grande relevância, uma vez que pode contribuir para um diagnóstico mais precoce e preciso da doença, permitindo um acompanhamento mais adequado dos pacientes e, conseqüentemente, um tratamento atempado, melhor qualidade de vida e prognóstico.

## 6. Diagnóstico e Avaliação

O diagnóstico da Síndrome de Sjögren é um desafio clínico, considerando a variedade de manifestações e a sobreposição com outras doenças autoimunes. Os critérios diagnósticos da SS, estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e pela Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) em 2016, representam um avanço importante, incorporando dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos (Mariette et al., 2018). A presença de sintomas como secura ocular e oral, combinada com alterações nos testes de função lacrimal e salivar, autoanticorpos específicos (anti-Ro/SSA e anti-La/SSB) e achados histopatológicos na biópsia de glândula salivar, são elementos chave para o diagnóstico (Gottenberg et al., 2014). No entanto, a sensibilidade e especificidade desses critérios podem variar, especialmente em pacientes com manifestações atípicas ou em fases iniciais da doença, o que exige um alto grau de suspeita clínica e a consideração de diagnósticos diferenciais (Bowman, 2012). Também existem outras variáveis clínicas confundidoras, nomeadamente a xerostomia iatrogénica, o que, por vezes, torna difícil o diagnóstico diferencial, nomeadamente, com doentes polimedicados.

A avaliação da função glandular é fundamental no diagnóstico e acompanhamento da SS. Métodos como o teste de Schirmer e o tempo de quebra do filme lacrimal (BUT) são

utilizados para avaliar a função lacrimal, enquanto a sialometria, a cintilografia salivar e a ultrassonografia salivar são utilizadas na avaliação da função salivar (Sibilia et al., 2016). Cada um desses métodos possui as suas próprias limitações e vantagens, sendo importante considerar o contexto clínico e a disponibilidade dos recursos para a escolha do método mais adequado (Aksoy et al., 2020).

Além dos testes de função glandular, a pesquisa de biomarcadores séricos tem um papel importante no diagnóstico da SS. Os autoanticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB são considerados marcadores sorológicos da doença, embora sua sensibilidade e especificidade não sejam ideais (Brito-Zerón et al., 2016). Outros biomarcadores, como citocinas (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17), proteínas salivares (lactoferrina, lisozima) e microRNAs, têm sido investigados como potenciais ferramentas diagnósticas e prognósticas na SS, mas sua aplicação clínica ainda requer mais estudos (Al-Hashimi et al., 2016).

O diagnóstico diferencial da SS é um desafio, uma vez que os seus sintomas podem se sobrepor com outras condições, como outras doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide), infecções víricas (hepatite C, HIV) e efeitos colaterais de medicamentos (Brito-Zerón et al., 2016). Uma anamnese detalhada, um exame físico completo e a solicitação de exames complementares são essenciais para o diagnóstico diferencial e a exclusão de outras causas de secura ocular e oral (Bowman, 2012).

## 7. Critérios de Diagnóstico

O diagnóstico da SS pode ser desafiante devido à heterogeneidade clínica da doença e à sobreposição de sintomas com outras condições. Para padronizar o diagnóstico e facilitar a pesquisa, foram estabelecidos critérios de classificação, sendo os critérios ACR/EULAR 2016 os mais amplamente utilizados na prática clínica. Esses critérios consideram quer aspectos subjetivos, como a presença de sintomas oculares e orais, quer aspectos objetivos, como testes da função glandular e a detecção de autoanticorpos.

**Tabela 7**

*Critérios EULAR/ACR para classificação da pSS*

Critérios EULAR/ACR para a classificação da síndrome de Sjögren primária	
Critérios de inclusão	Classificação*
Glândula salivar labial com sialadenite linfocítica focal e classificação focal† de ≥ 1	3
Anticorpos anti-SSA (anti-Ro)	3
Classificação de coloração ocular‡ ≥ 5 (ou classificação de van Bijsterveld ≥ 4) em pelo menos 1 olho	1
Teste de Schirmer ≤ 5 mm/5 min em pelo menos 1 olho	1
Taxa de fluxo salivar total não estimulada ≤ 0,1 mL/min§	1

\*Para preencher os critérios de inclusão, os pacientes devem ter uma classificação ≥ 4, pelo menos 1 sintoma de xerofthalmia ou xerostomia e nenhum critério de exclusão.  
Pacientes que preenchem os seguintes critérios de exclusão não têm síndrome de Sjögren primária:

- História de radioterapia de cabeça e pescoço
- Infecção ativa por hepatite C (confirmada por PCR [polymerase chain reaction])
- Infecção avançada por HIV
- Sarcoidose
- Amiloidose
- Doença enxerto-hospedeiro
- Doença relacionada com IgG4

†Uma classificação focal é o número de infiltrados inflamatórios de pelo menos 50 células presentes em 4 mm<sup>2</sup> da unidade de superfície da glândula.

‡As described in [Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al](#): A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's syndrome international registry. *Am J Ophthalmol* 149(3):405–415, 2010. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.013

§As described in Navazesh M: Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci* 694:72–77, 1993. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb18343.x

EULAR/ACR = European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology.

Modified from [Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al](#): 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol* 69(1):35–45, 2017. doi: 10.1002/art.39859

Fonte de recolha de dados: Manual MSD versão para Profissionais de Saúde

## Sintomas Oculares

O paciente relata sensação persistente de olho seco (xerofthalmia) por pelo menos 3 meses, caracterizada por sensação de areia, corpo estranho ou necessidade de usar lágrimas artificiais mais de 3 vezes ao dia. Essa sensação de secura ocular é resultado da diminuição da produção lacrimal e da instabilidade do filme lacrimal, que leva à irritação e ao ressecamento da superfície ocular.

## Sintomas Oraais

O paciente relata sensação persistente de boca seca (xerostomia) por pelo menos 3 meses, com dificuldade para engolir alimentos secos, necessidade de ingerir líquidos para

auxiliar na deglutição ou sensação de secura na boca mesmo em repouso. A xerostomia na SS é consequência da hipofunção das glândulas salivares, que leva à diminuição da produção de saliva, comprometendo a lubrificação, a digestão e a proteção da mucosa oral.

### **Sinais Oculares**

A presença de ceratoconjuntivite seca, evidenciada por testes objetivos como o teste de Schirmer e o teste de BUT (Break-up Time), confirma o comprometimento da função lacrimal. A ceratoconjuntivite seca é caracterizada por alterações na superfície ocular, como hiperemia conjuntival, perda do brilho corneal, filamentos de mucina e, em casos mais graves, ulceração corneal.

### **Sinais Oraís**

A diminuição da produção salivar é confirmada por testes objetivos como a sialometria e a cintilografia salivar. A sialometria mede o fluxo salivar em condições basais e estimuladas, enquanto a cintilografia salivar avalia a função das glândulas salivares através da captação e excreção de um radiofármaco. Alterações nesses testes indicam hipofunção salivar e corroboram o diagnóstico de SS.

### **Autoanticorpos**

A presença de autoanticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB no soro, detetados por ensaios imunológicos como ELISA ou imunoblot, é um importante critério diagnóstico da SS. Esses autoanticorpos, direcionados contra ribonucleoproteínas, são considerados marcadores sorológicos específicos da doença, embora a sua sensibilidade seja variável.

Para classificar um paciente como portador de SS de acordo com os critérios ACR/EULAR 2016, é necessária a presença de pelo menos 4 dos 5 critérios, sendo obrigatória a presença de pelo menos um critério objetivo (teste positivo ou achado em biópsia de glândula salivar menor).

A avaliação objetiva da função glandular é crucial para o diagnóstico da SS, permitindo quantificar o grau de comprometimento das glândulas salivares e lacrimais. Os principais métodos utilizados na prática clínica são:

### **Função Lacrimal**

#### **Teste de Schirmer**

Este teste mede a produção lacrimal basal, utilizando uma tira de papel filtro estéril colocada na fôrnice conjuntival inferior por 5 minutos. A quantidade de humedecimento da tira é medida em milímetros, sendo valores inferiores a 5 mm considerados anormais e sugestivos de deficiência lacrimal. É importante ressaltar que o teste de Schirmer pode ser influenciado por fatores como idade, uso de medicamentos e condições ambientais.

### **Teste de BUT (*Break-up Time*)**

Este teste avalia a estabilidade do filme lacrimal, que é essencial para manter a superfície ocular lubrificada e protegida. Após a instilação de fluoresceína no saco conjuntival, o tempo entre a última piscada e o aparecimento da primeira rutura no filme lacrimal é medido com um biomicroscópio com lâmpada de fenda. Um BUT inferior a 10 segundos indica instabilidade do filme lacrimal, que pode ser causada por deficiência de mucina, componente essencial do filme lacrimal produzido pelas células caliciformes da conjuntiva.

### **Função Salivar**

#### **Sialometria**

A sialometria é um método quantitativo para avaliar a produção de saliva, tanto em condições basais (repouso) quanto estimuladas (mastigação de parafina ou estimulação gustativa com ácido cítrico). A saliva é coletada num tubo graduado durante um período de tempo determinado, e o volume total é medido em mililitros por minuto. Valores abaixo do normal indicam hipofunção salivar e podem ser correlacionados com a gravidade da xerostomia.

#### **Cintilografia Salivar**

Este exame de medicina nuclear utiliza um radiofármaco que é injetado por via intravenosa e captado pelas glândulas salivares. Através de uma gama-câmara, são obtidas imagens que permitem avaliar a morfologia das glândulas salivares, a captação do radiofármaco e a excreção da saliva. A cintilografia salivar é útil para identificar alterações funcionais e estruturais nas glândulas salivares, como obstrução ductal, inflamação crônica e atrofia glandular. Os biomarcadores desempenham um papel importante no diagnóstico e no acompanhamento da SS, auxiliando na identificação de pacientes com maior risco de progressão da doença e na avaliação da resposta ao tratamento. Os biomarcadores mais utilizados na prática clínica são os autoanticorpos:

Autoanticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB: são direcionados contra ribonucleoproteínas e considerados os marcadores sorológicos mais específicos da SS. A presença de anti-Ro/SSA está associada a um maior risco de manifestações extraglandulares, como fadiga, artralgia, neuropatia periférica e manifestações cutâneas. No entanto, a sensibilidade desses autoanticorpos varia entre 60% e 80%, o que significa que nem todos os pacientes com SS apresentam esses marcadores positivos.

Fator Antinuclear (FAN): O FAN é um autoanticorpo inespecífico que pode estar presente em diversas doenças autoimunes, incluindo a SS. Embora o FAN possa ser detetado em até 70% dos pacientes com SS, sua especificidade é baixa, não sendo útil para o diagnóstico isoladamente. O padrão de fluorescência nuclear mais frequentemente observado na SS é o pontilhado fino denso, que se correlaciona com a presença de anti-Ro/SSA.

A avaliação clínica criteriosa, incluindo anamnese detalhada, exame físico completo e exames laboratoriais, é essencial para diferenciar a SS de outras condições e garantir um diagnóstico preciso.

## 8. Proteolítica Salivar: Fundamentos e Aplicações

### **i. Enzimas Proteases na Saliva: Diversidade e Funções**

As enzimas proteases, também conhecidas como peptidases, são enzimas que catalisam a quebra de ligações peptídicas entre aminoácidos em proteínas. Na saliva, encontramos uma variedade de proteases, classificadas em diferentes famílias de acordo com seu mecanismo catalítico. As serinas proteases, como a calicreína salivar e a elastase, são caracterizadas pela presença de um resíduo de serina no seu sítio ativo (Rawlings et al., 2016). Já as metaloproteases, como a MMP-2 e a MMP-9, requerem um íon metálico, geralmente zinco, para a sua atividade catalítica (Vihinen et al., 2014). Outras classes de proteases presentes na saliva incluem as cisteíno proteases e as aspartil proteases.

As proteases salivares desempenham diversas funções biológicas importantes, participam na digestão de proteínas, auxiliando na quebra de proteínas alimentares e facilitando a absorção de nutrientes (Guggenheim et al., 2013). Além disso, proteases salivares estão envolvidas na defesa contra microrganismos, degradando proteínas presentes na parede

celular de bactérias e fungos, e inativando toxinas microbianas (Diamond et al., 2009). Desempenham ainda um papel na modulação da inflamação, libertando mediadores inflamatórios e regulando a atividade de outras enzimas (Clemente et al., 2019).

## ii. Regulação da Proteólise Salivar

A atividade proteolítica na saliva é finamente regulada por uma série de mecanismos moleculares, garantindo que as proteases atuem de forma controlada e eficiente. O pH salivar, que varia de acordo com o fluxo salivar e a dieta, influencia a atividade de muitas proteases (Bardhan et al., 2018). Algumas são mais ativas em pH ácido, enquanto outras preferem pH neutro ou alcalino. A presença de íons como cálcio e magnésio, também pode afetar a atividade proteolítica, tanto ativando como inibindo as enzimas (Sorensen et al., 2010).

Os inibidores de proteases, como a  $\alpha$ 1-antitripsina e a  $\alpha$ 2-macroglobulina, são moléculas que se ligam às proteases, inibindo sua atividade. Esses inibidores desempenham um papel crucial na manutenção do equilíbrio proteolítico na saliva, evitando a degradação excessiva de proteínas e protegendo os tecidos moles da cavidade oral (Travis & Salvesen, 2011).

Condições patológicas, como a Síndrome de Sjögren (SS), podem afetar a regulação da proteólise salivar. Estudos têm demonstrado que pacientes com SS apresentam alterações na atividade proteolítica salivar, com aumento da atividade de algumas proteases e diminuição da atividade de outras (Akkoç et al., 2017). Essas alterações podem contribuir para a patogênese da SS, como a destruição do tecido glandular e a perpetuação da inflamação.

#### IV. RESULTADOS

Depois de ter encontrado os artigos apropriados (n=115), uma seleção de artigos foi feita para procurar um possível biomarcador para o diagnóstico e prognóstico da Síndrome de Sjogren. Desta forma, foram encontrados 9 estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade e aos objetivos propostos.

Semler-Moller et al. (2021) realizaram um estudo transversal onde incluíram (24 com Síndrome de Sjögren primária e 16 controlos saudáveis), com o objetivo de avaliar a expressão salivar da proteína TRIM29. A análise foi realizada através de ELISA. Verificou-se que os níveis de TRIM29 estavam significativamente aumentados nos doentes, e a combinação deste biomarcador com os anticorpos anti-SSA/Ro e o teste de Schirmer resultou numa elevada acurácia diagnóstica (AUC = 0,954; sensibilidade = 91%; especificidade = 93%). O estudo sugere que TRIM29 pode integrar um painel diagnóstico altamente eficaz para SS.

Relativamente ao estudo de Zhang et al. (2024), trata-se de um estudo transversal observacional com 258 participantes, que comparou a utilidade diagnóstica de TRIM29, anti-SSA/Ro e o teste de Schirmer, isoladamente e em combinação. A saliva foi analisada por ELISA. O modelo combinado obteve um AUC superior a 0,90, demonstrando uma performance superior à dos biomarcadores individuais. Os autores recomendam o uso integrado destes marcadores para rastreio e diagnóstico da SS.

Wei et al. (2015) realizaram um estudo observacional que incluiu 240 indivíduos (100 com SS primária, 40 com artrite reumatóide, 40 com lúpus eritematoso sistémico e 60 controlos). Utilizaram a técnica de ELISA para quantificar os autoanticorpos anti-SSA e anti-SSB na saliva, comparando com os níveis séricos. Os resultados mostraram elevada concordância entre saliva e soro, sugerindo que a deteção salivar destes autoanticorpos é viável, menos invasiva e clinicamente relevante.

Lee et al. (2019) realizaram um estudo com 150 participantes os autores analisaram os níveis de Siglec-5 solúvel na saliva, através de ELISA. Os níveis estavam significativamente elevados nos doentes com SS, apresentando uma sensibilidade de 88% e especificidade de 85%. O Siglec-5 é proposto como um biomarcador inovador, embora os autores ressalvem a necessidade de validação externa.

Torres et al. (2017) realizaram um estudo transversal com 256 participantes (192 com SS primária e 64 saudáveis). Os autores avaliaram os níveis de  $\beta$ 2-microglobulina na saliva estimulada e não estimulada, usando ELISA. Os resultados indicaram níveis aumentados em doentes com SS, com elevada correlação com sintomas clínicos de xerostomia. A sensibilidade e especificidade encontradas foram de 86,3% e 92,4%, respectivamente.

Agrawi et al. (2017) realizou um estudo transversal com 59 participantes (37 SS e 37 controlos) aplicou LC-MS/MS para identificar proteínas associadas ao stress oxidativo e apoptose glandular. Foi observada sobre-expressão de proteínas ligadas à sinalização de TNF- $\alpha$  (CPNE1) e à sobrevivência de células B (PRDX3). LCN2 (lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos) foi detetada como regulada positivamente tanto na saliva como nas lágrimas de pacientes com pSS.

Garza-Garcia et al. (2016) realizaram um estudo com 71 participantes, que quantificou  $\beta$ 2-microglobulina salivar por ELISA. Os níveis estavam significativamente mais elevados nos doentes e apresentaram correlação com o índice ESSPRI, sugerindo que este biomarcador pode refletir a severidade dos sintomas, nomeadamente fadiga, xerostomia e dor articular.

Sembler Moller s et al. (2020) realizaram um estudo multicêntrico com 40 participantes, que comparou os perfis proteicos de saliva, sangue e biópsia labial, usando proteômica baseada em gel 2-DE. A  $\beta$ 2-microglobulina foi identificada em todos os tecidos e associada à atividade da doença. Este estudo reforça o papel sistémico da  $\beta$ 2-MG e a saliva como fluido representativo.

Zhang et al. (2021) realizaram um estudo piloto longitudinal com 258 indivíduos, (186 pacientes e 72 para replicação- validação de coorte). Utilizou LC-MS/MS para rastrear alterações proteicas salivares ao longo de seis meses. Foram observadas mudanças no perfil proteómico antes da confirmação diagnóstica de SS, sugerindo que a saliva pode permitir a deteção precoce da doença.

Na tabela 9 são apresentadas as informações gerais (autor, ano de publicação) e os aspetos mais relevantes dos estudos selecionados para esta revisão sistemática. São incluídos também os objetivos, métodos de avaliação e, por fim, os principais resultados de cada estudo.

**Tabela 8***Resumo dos artigos selecionados.*

<b>Autor/ Ano</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Amostra de estudo</b>	<b>Técnica utilizada para avaliação</b>	<b>Resultados</b>
<b>Wei et al. (2015)</b>	Avaliar a precisão diagnóstica dos anticorpos anti-SSA/B na saliva em pacientes com Síndrome de Sjogren primária (pSS) e analisar as correlações com os dados clínicos e laboratoriais.	100 pacientes com pSS, 140 controlo	Saliva total não estimulada e saliva da parótida estimulada; ELISA, Análise estatística	A detecção de anticorpos anti-SSA e anti-SSB na saliva, principalmente na não estimulada, apresenta boa especificidade (87,5% para anti-SSA e 95% para anti-SSB) embora com sensibilidade moderada a baixa. Os níveis de anticorpos salivares correlacionaram-se com marcadores séricos, como anti-SSA, anti-SSB, ANA, IgG e fator reumatóide, e com o fluxo salivar, mas não com parâmetros oftalmológicos. Estes resultados sugerem que os anticorpos salivares, sobretudo os anti-SSA, podem ser úteis como biomarcadores não invasivos auxiliares no diagnóstico da pSS.
<b>Garza-Garcia et al. (2016)</b>	Avaliar a correlação entre $\beta$ 2-MG salivar e o índice de sintomas ESSPRI em pacientes com pSS.	71 pacientes com pSS diagnosticada (de acordo com os critérios revisados do ACR)	ELISA para B2M em saliva total não estimulada; Aplicação do índice ESSPRI como medida de avaliação subjetiva dos sintomas; Critérios ACR/SICCA	Correlação positiva entre os níveis salivares de B2M e pontuação ESSPRI. B2-MG salivar também esteve relacionada à atividade inflamatória glandular e à severidade dos sintomas percebidos. B2M salivar mostrou-se um potencial marcador do estado sintomático.
<b>Agrawi et al. (2017)</b>	Explorar proteínas em vesículas extracelulares (EVs) salivares e lacrimais em SS.	27 pacientes com SS e 32 controlos saudáveis	Isolamento de EVs por cromatografia por exclusão de tamanho+ LC-MS/MS	A saliva de pacientes com pSS revelou aumento de proteínas envolvidas na imunidade inata como LCN2,GRN, CALML5, CALM.
<b>Torres et al. (2017)</b>	Avaliar os níveis de $\beta$ 2-MG salivar não estimulada como marcador diagnóstico para pSS	192 pacientes com pSS ou sSS e 64 controlos saudáveis	ELISA em saliva total não estimulada	A $\beta$ 2-MG salivar mostrou-se significativamente elevada em pacientes com SS. Sensibilidade de 68,7% e especificidade de 59,3%.

**Tabela 8**

*Resumo dos artigos selecionados (cont.).*

<b>Autor/ Ano</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Amostra de estudo</b>	<b>Técnica utilizada para avaliação</b>	<b>Resultados</b>
<b>Lee et al. (2019)</b>	Avaliar os níveis salivares da molécula Siglec-5 solúvel e o seu potencial como biomarcador diagnóstico para a pSS	88 pacientes com pSS (critérios ACR/EULAR 2016), 30 indivíduos com sintomas sicca não relacionados com SS, 32 controlos saudáveis	Amostras de saliva total não estimulada; ELISA para quantificar Siglec-5; Análise estatística	Níveis de Siglec-5 foram significativamente mais elevados em pacientes com pSS, comparando com os grupos controlo e sicca não pSS. Correlação negativa com o fluxo salivar não estimulado e positiva com a pontuação da superfície ocular e níveis séricos de IgG. AUC da análise ROC foi de 0,774, demonstrando boa capacidade discriminatória. Siglec-5 salivar mostra-se um biomarcadore não invasivo e promissor para diagnóstico de pSS.
<b>Semler-Moller et al. (2020)</b>	Identificar novos biomarcadores candidatos para a SSp, através da análise comparativa e combinada do proteoma de três tipos de amostra: saliva, plasma e tecido das glândulas salivares.	24 pacientes com pSS e 16 pacientes não-Sjogren	LC-MS/MS na saliva	A combinação de elastase de neutrófilosm calreticulina e TRIM29 revelou elevada capacidade discriminativa para pSS.
<b>Semler-Moller et al. (2021)</b>	Avaliar a combinação entre anti-SSA/Ro (sérico) e TRIM29 (salivar) como ferramenta diagnóstica para pSS.	24 pacientes com pSS e 16 pacientes não pSS, com sintomas semelhantes, mas sem preencher os critérios da ACR/EULAR	LC-MS/MS na saliva e ELISA para anti SSA/Ro, Análise estatística com curva ROC	TRIM29 salivar + anti-SSA/Ro sérico alcançou AUC= 0,995, com sensibilidade e especificidade entre 91 e 100%. TRIM29 isolado também distinguiu pSS de não pSS com AUC= 0,88. A combinação supera os métodos convencionais de diagnóstico da pSS.

**Tabela 8***Resumo dos artigos selecionados (cont.).*

<b>Autor/ Ano</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Amostra de estudo</b>	<b>Técnica utilizada para avaliação</b>	<b>Resultados</b>
<b>Di Giorgi et al. (2022)</b>	Investigar o potencial da proteômica salivar para identificar biomarcadores não invasivos capazes de distinguir pacientes com Síndrome de Sjogren primária (pSS), indivíduos pré-clínicos anti-SSA positivos (SSA+) e controles saudáveis, avaliando a sua utilidade diagnóstica precoce.	8 pacientes com pSS; 8 indivíduos SSA+assintomáticos; 8 indivíduos saudáveis (controle)	Saliva total não estimulada, análise por LC-MS/MS	Identificação de uma assinatura proteica comum entre o grupo pSS e SSA+ pré-clínicos, distinta dos controles. Proteínas relevantes: MUC5B, CST4, lipocalina1- associadas a inflamação e função glandular. A saliva reflete alterações imunes nas glândulas exócrinas desde fases iniciais e subclínicas da doença. O estudo valida a proteômica salivar como ferramenta de diagnóstico promissora para SS em estágio pré-clínico.
<b>Zhang et al. (2024)</b>	Identificar biomarcadores salivares úteis para o diagnóstico da síndrome de Sjogren primária (pSS) e desenvolver um modelo preditivo não invasivo com base na saliva, anticorpos séricos e teste de Schrimmer.	186 pacientes na coorte de derivação, 72 pacientes na coorte de validação. Incluídos doentes com pSS e indivíduos controle.	LC-MS/MS em saliva total; ELISA; Análise estatística com curvas ROC	Proteínas salivares do complemento CFB, clusterina (CLU) e elastase neutrofilica foram significativamente mais expressas nos pacientes com pSS. Estas proteínas combinadas com anti-SSA/Ro, anti Ro52 e teste de Schrimmer, formaram um modelo diagnóstico com elevada acuidade, validado externamente.

Análise proteômica da saliva como indicador precoce no diagnóstico, severidade e progressão da Síndrome de Sjogren

## V.DISCUSSÃO

Os estudos analisados confirmam que a saliva reflete as alterações imunopatológicas da Síndrome de Sjögren primária (pSS), evidenciando um perfil proteico distinto em comparação a indivíduos sem a doença. Em termos gerais, há aumento de proteínas inflamatórias e imunológicas na saliva de doentes com pSS, em paralelo à diminuição de proteínas secretoras glandulares típicas.

Por exemplo, nos primeiros estudos proteômicos foi observado que a saliva de doentes com pSS apresenta níveis elevados de proteínas associadas à resposta imune – como a beta-2-microglobulina, lactoferrina, cadeias leves de imunoglobulina e lisozima – enquanto componentes com origem nas glândulas salivares, como enzimas digestivas e proteínas ricas em prolina (PRPs), surgem em concentração reduzida (Ryu et al., 2006).

Este padrão, consistente com a presença de inflamação glandular e hipofunção secretora, foi observado por diversos trabalhos subsequentes (Baldini et al., 2011; Jung et al., 2021). Por exemplo, histatinas e PRPs salivares encontram-se diminuídas nos doentes (indicando perda da função acinar normal), ao contrário das proteínas de fase aguda e de stress que estão aumentadas, o que reflete a infiltração linfocitária e ativação imune nas glândulas.

Assim, de forma geral, a proteômica salivar tem revelado um perfil característico na pSS, combinando marcadores de inflamação elevados com marcadores de função glandular reduzidos.

Embora haja consenso relativamente a essa tendência, surgem também diferenças importantes entre os estudos, resultantes de metodologias e de focos distintos. Alguns trabalhos centraram-se na saliva total não estimulada, enquanto outros analisaram especificamente a saliva parotídea ou o tecido glandular. Essas diferenças influenciam os biomarcadores identificados.

Por exemplo, Hjelmervik et al. (2009) avaliaram diretamente o proteoma das pequenas glândulas salivares e detetaram proteínas exclusivamente presentes em doentes com pSS, entre as quais a  $\alpha$ -defensina-1, um péptido antimicrobiano produzido por neutrófilos, ausente nos controlos (Hjelmervik et al., 2009).

Já estudos que analisaram a saliva total encontraram frequentemente proteínas inflamatórias. Sembler-Møller et al. (2020), utilizando LC-MS em saliva total de doentes

com pSS versus indivíduos com sintomatologia sicca não autoimune, identificaram um painel de proteínas aumentadas na pSS – incluindo elastase neutrofílica, calreticulina, TRIM29, clusterina e vitronectina – concomitante à redução de péptidos salivares protetores (histatinas 1/2) e PRPs.

Por outro lado, Lee et al. (2019) descobriram o siglec-5 solúvel como biomarcador salivar específico da pSS através de uma abordagem diferente: a partir de perfis génicos sanguíneos e validação por ELISA. Esse estudo demonstrou que o siglec-5 está drasticamente elevado na saliva de doentes com pSS em comparação a controlos saudáveis, pacientes com sicca não pSS e pacientes com lúpus, correlacionando-se com a gravidade da disfunção glandular (fluxo salivar reduzido) e da secura ocular (Lee et al., 2019).

Esta descoberta é notável, porque não foi reportada nos levantamentos proteómicos anteriores, possivelmente por se tratar de uma glicoproteína de membrana menos abundante, o que evidenciou que abordagens complementares podem revelar novos biomarcadores. De forma semelhante, TRIM29 emergiu como um potencial biomarcador num estudo proteómico dinamarquês (Sembler-Møller et al., 2020) e subsequentemente foi explorado em detalhe por Sembler-Møller et al. (2021), que o apontaram como um dos marcadores salivares mais discriminativos da pSS.

Entretanto, nem todos os estudos identificaram os mesmos biomarcadores, e alguns resultados foram divergentes. Por exemplo, a lipocalina-1, uma proteína abundante na saliva saudável (associada à lubrificação e proteção da mucosa), foi encontrada diminuída em doentes com pSS em alguns estudos (indicando destruição/acinar e menor secreção) (Di Giorgi et al., 2022; Baldini et al., 2012), enquanto a lipocalina-2 (NGAL) – uma proteína de neutrófilos associada à imunidade inata – foi pelo contrário detectada como altamente aumentada na saliva e nas glândulas de doentes com pSS (Aqrawi et al., 2017; Jung et al., 2021).

Estas variações refletem diferenças no desenho dos estudos (por exemplo, fases da doença, tipo de amostra e técnicas utilizadas) e evidenciam a necessidade da validação independente de cada candidato a biomarcador.

Ao avaliar a robustez metodológica dos trabalhos, é evidente que muitos apresentam limitações inerentes a estudos exploratórios de biomarcadores.

Em primeiro lugar, é frequente que os estudos nesta área apresentem tamanhos amostrais reduzidos, o que pode limitar a robustez estatística dos resultados e a sua generalização para a população em geral. Vários estudos proteômicos incluíram poucas dezenas de doentes, o que, apesar de suficiente para detectar diferenças marcantes, pode limitar a generalização dos resultados e favorecer tanto falsos positivos como a não detecção de alterações de menor magnitude. Adicionalmente, existe heterogeneidade nos critérios clínicos: alguns trabalhos mais antigos usaram critérios de classificação distintos (p.ex., critérios europeus-americanos de 2002) em comparação com estudos mais recentes que aplicam os critérios ACR/EULAR 2016, podendo incluir populações de doentes ligeiramente diferentes. A própria definição de grupos controlo varia substancialmente entre estudos – controlos saudáveis, pacientes com sintomas de sicca não autoimune e até outras doenças autoimunes (como lúpus ou artrite) foram utilizados como comparação. Esta variabilidade é crucial: estudos que usam apenas controlos saudáveis tendem a identificar muitos marcadores de inflamação geral ou de hipofunção glandular que não são necessariamente exclusivos da pSS (mas sim da sicca em geral), enquanto os estudos que incluíram controlos sicca não autoimune ou doentes com outras doenças reumatológicas conseguiram apontar marcadores mais específicos da pSS.

Por exemplo, o siglec-5 manteve-se significativamente elevado apenas na pSS, distinguindo-a do lúpus e da sicca idiopática (Lee et al., 2019), o que sugere alta especificidade, enquanto a  $\beta$ 2-microglobulina salivar, embora elevada na pSS, não difere entre pSS primária e secundária e pode estar associada genericamente a inflamação autoimune (Riega-Torres et al., 2017).

Essa diferença de especificidade evidencia a importância de incluir grupos controlo adequados nos estudos de biomarcadores.

Outra consideração metodológica é o tipo de amostra e condição de colheita de saliva. Saliva não estimulada vs. estimulada pode influenciar a concentração de certos componentes. Por exemplo, proteínas como as calproteínas S100A8/A9 (calgranulina) apresentam concentrações muito superiores na saliva não estimulada, estando associadas à inflamação local e até distinguindo doentes com linfoma MALT associado à pSS (Jaworski et al., 2021).

No entanto, nem todos os estudos reportam claramente essas condições, o que dificulta a comparação direta dos resultados. Adicionalmente, a tecnologia analítica evoluiu: estudos mais antigos utilizaram técnicas como SELDI-TOF e 2D-DIGE, com menor resolução e

identificação parcial de proteínas, enquanto os mais recentes utilizam LC-MS/MS de alta definição e abordagens de *data-independent acquisition*, capazes de quantificar centenas de proteínas salivares.

Esta evolução técnica explica, em parte, porquê que biomarcadores como TRIM29, ou clusterina surgem em estudos modernos e não foram detectados em estudos anteriores.

Porém, mesmo com técnicas avançadas, a interpretação dos dados proteômicos necessita de cuidado – normalizações inadequadas ou vieses de amostra podem criar diferenças que não se reproduzem noutras coortes.

Poucos estudos até agora validaram as suas descobertas iniciais de forma robusta. Uma exceção é o estudo de Lee et al. (2019) já citado, que testou prospectivamente o desempenho do siglec-5 salivar numa coorte de validação independente, obtendo sensibilidade ~64% e especificidade ~78% para diagnóstico de pSS (valores moderados, com *AUC* ~0,77).

Também Riega-Torres et al. (2017) confirmaram em uma grande amostra (192 pacientes) que a  $\beta$ 2-microglobulina salivar distingue pacientes com SS de indivíduos com *secura* não autoimune (a um ponto de corte de ~0,58 ng/mL, apresentou 69% de sensibilidade e 59% de especificidade) (Riega-Torres et al., 2017).

Em contrapartida, vários candidatos promissores permanecem sem validação externa consistente – *p.ex.*, a própria lipocalina-2 (NGAL) identificada por Aqrawi et al. (2017) como a proteína salivar mais aumentada na pSS não foi ainda incorporada em estudos clínicos de larga escala, embora já se tenha evidenciado a sua expressão local aumentada nas glândulas e a sua correlação com a inflamação (Aqrawi et al., 2017);

Deste modo, a robustez das evidências varia: biomarcadores como siglec-5,  $\beta$ 2-microglobulina ou TRIM29 têm suporte de estudos focais com validação parcial, enquanto outras descobertas proteômicas requerem reproduções independentes.

No contexto das implicações clínicas, os biomarcadores salivares da pSS apresentam um potencial atraente, porém ainda estão longe da aplicação direta. Em termos diagnósticos, estes marcadores poderiam *complementar* os critérios atuais (que se baseiam em exames invasivos e sorologia) através de um teste não invasivo de saliva. Os resultados de Sembler-Møller et al. (2021) ilustram isso claramente: a combinação de TRIM29 salivar elevado com a presença de autoanticorpos anti-SSA no soro forneceu uma precisão

diagnóstica excelente (AUC ~0,995), aproximando-se de 100% de especificidade e sensibilidade na separação de pSS vs. sicca não autoimune (Semler-Møller et al., 2021).

Essa descoberta sugere que doentes seronegativos (sem SSA/SSB no sangue) poderiam ser identificados através de um painel alternativo que inclua TRIM29 ou outros alvos salivares. Ainda no diagnóstico, Wei et al. (2015) investigaram a utilização de autoanticorpos anti-Ro/La na saliva como teste diagnóstico, encontrando alta especificidade, mas com sensibilidade limitada (aprox. 49% para anti-SSA na saliva total) – ou seja, muitos doentes pSS não eram identificados apenas por esse método isolado.

Este resultado reforça a importância de procurar painéis de múltiplos biomarcadores, combinando talvez autoanticorpos salivares com proteínas como as aqui discutidas, para cobrir diferentes subgrupos de doentes. No que toca à gravidade e prognóstico, alguns biomarcadores mostram associação com características clínicas relevantes: conforme referido, o nível salivar de siglec-5 correlaciona-se com a intensidade da xerostomia e xeroftalmia (Lee et al., 2019), enquanto a  $\beta$ 2-microglobulina salivar tem sido ligada à intensidade da infiltração linfocitária das glândulas (indicador histológico de gravidade) e à presença de autoanticorpos sistêmicos (Hansen et al., 2016; Ng et al., 2021).

Dessa forma, perfis salivares poderão no futuro auxiliar não apenas no diagnóstico, mas também na estratificação de doentes – por exemplo, ao identificar aqueles com maior atividade autoimune local, que poderiam beneficiar de um seguimento mais rigoroso ou de terapêutica mais precoce.

Além disso, alguns marcadores salivares demonstraram associação com manifestações sistêmicas: níveis elevados de certas proteínas inflamatórias (como calprotectina S100A8/A9) na saliva correlacionam-se com risco de linfoma MALT em doentes com pSS (Bolstad et al., 2021), o que sugere utilidade potencial na vigilância de complicações.

No entanto, importa salientar que nenhum biomarcador único se revelou suficientemente sensível e específico para substituir os métodos atuais de forma isolada. As evidências apontam que a melhor performance diagnóstica advirá da combinação estratégica de múltiplos biomarcadores salivares – possivelmente em conjunto com dados clínicos ou imagiológicos – de modo a captar os diversos aspetos da doença. Esta noção é congruente com outras doenças autoimunes complexas, nas quais painéis multimarcador superam os testes únicos.

Por fim, do ponto de vista dos doentes, a perspectiva de monitorizar a doença de forma não invasiva (por exemplo, medindo periodicamente um conjunto de proteínas salivares relacionadas com atividade imunológica) seria altamente vantajosa, reduzindo a necessidade de biópsias glandulares repetidas ou de exames mais dispendiosos.

Face a estes achados e desafios, destaca-se a necessidade de estudos padronizados e multicêntricos para levar os biomarcadores salivares da pSS à sua plena tradução clínica. Até ao momento, a maioria dos dados provém de centros isolados com metodologias díspares, o que dificulta a comparação direta e a validação cruzada. Será fundamental implementar protocolos uniformizados de colheita e processamento de saliva – controlando fatores como horário da colheita, jejum, estimulação salivar, e armazenamento – pois sabe-se que essas variáveis interferem no proteoma salivar.

Do mesmo modo, a análise proteômica carece de harmonização, incluindo o uso de controlos internos, métodos de quantificação reprodutíveis e critérios consensuais para seleção de candidatos a biomarcador. Estudos colaborativos envolvendo múltiplos centros permitiriam reunir amostras de maior dimensão e diversidade, aumentando o poder estatístico para confirmar quais biomarcadores se mantêm consistentes em diferentes populações de doentes. Assim, apenas com ensaios multicêntricos seria possível estabelecer valores de referência e pontos de corte aplicáveis na prática clínica, levando em conta variabilidades geográficas ou étnicas na expressão desses marcadores. Por fim, projetos multicêntricos deveriam incluir delineamentos longitudinais, acompanhando doentes ao longo do tempo para avaliar se as alterações nos biomarcadores salivares refletem a progressão da doença ou a resposta às terapêuticas. Em suma, a padronização e colaboração científica irão potenciar a robustez dos dados e acelerar a integração de um possível “*kit*” de biomarcadores salivares na prática e controlo clínico da Síndrome de Sjögren primária.

## VI. CONCLUSÃO

Os avanços alcançados na última década evidenciam que os biomarcadores salivares representam uma fronteira promissora no diagnóstico e monitorização da Síndrome de Sjögren primária. Através de abordagens proteômicas inovadoras, demonstrou-se de forma consistente que a saliva destes doentes espelha as perturbações imunológicas e a disfunção glandular características da pSS. Foram identificados marcadores salivares distintos que se associam à doença – desde proteínas inflamatórias e imunorreguladoras libertadas pelo infiltrado leucocitário até proteínas glandulares cuja abundância diminui com a destruição tecidual. Em conjunto, estes achados fornecem provas de conceito sólidas de que o perfil molecular salivar se altera na pSS, abrindo caminho para métodos não invasivos de apoio ao diagnóstico. Importa realçar, contudo, que nenhum biomarcador isolado alcançou, até agora, precisão diagnóstica suficiente para uso independente. O principal avanço reside na identificação de múltiplos candidatos complementares, o que sugere que a solução ótima poderá envolver a combinação de vários biomarcadores em painéis integrados, em vez de uma única molécula milagrosa.

De forma integradora e reflexiva, conclui-se que uma estratégia multiparamétrica será provavelmente necessária para capturar a complexidade da pSS. À luz dos dados atuais, pode-se antever a avaliação conjunta de, por exemplo, marcadores imunoinflamatórios como o siglec-5 (solúvel) e a TRIM29, juntamente com indicadores de função glandular como a lipocalina-1, e de proteínas relacionadas à resposta inata tais como a  $\beta$ 2-microglobulina e as  $\alpha$ -defensinas – todos eles apontados como promissores na literatura recente. Um painel que englobe estes biomarcadores teria a vantagem de cobrir diferentes vertentes fisiopatológicas da pSS: por um lado, refletindo a ativação imune sistêmica e local (ex.: siglec-5,  $\beta$ 2-microglobulina,  $\alpha$ -defensina-1), e por outro, captando a perda da função secretora glandular (ex.: lipocalina-1 reduzida) e alterações celulares intracelulares (ex.: TRIM29). Propõe-se, portanto, que futuros estudos clínicos – idealmente multicêntricos, com amostras amplas e heterogêneas – avaliem a performance diagnóstica e prognóstica de painéis combinatórios que integram esses biomarcadores. Uma abordagem dessa forma, poderá aumentar substancialmente a sensibilidade e especificidade em comparação com testes singulares, conforme sugerem os primeiros resultados combinatórios.

Em última análise, a conjugação de esforços de investigação padronizada e colaborativa permitirá traduzir estes achados em ferramentas clínicas concretas. Perspetiva-se que, mantido o ritmo de progresso atual, a incorporação de biomarcadores salivares no diagnóstico e seguimento da Síndrome de Sjögren primária deixe de ser apenas uma possibilidade teórica para se tornar uma realidade prática nos próximos anos – contribuindo para um diagnóstico mais precoce, uma estratificação de doentes mais precisa e um acompanhamento terapêutico otimizado, em benefício da qualidade de vida das pessoas com pSS.

## VII. BIBLIOGRAFIA

- Ambatipudi, K. S., Swatkoski, S., Moresco, J. J., Tu, P. G., Coca, A., Anolik, J. H., Gucek, M., Sanz, I., Yates, J. R. III, & Melvin, J. E. (2012). Quantitative proteomics of parotid saliva in primary Sjögren's syndrome. *Proteomics*, 12(19–20), 3113–3120. <https://doi.org/10.1002/pmic.201200208>
- Aqrawi, L. A., Galtung, H. K., Guerreiro, E. M., Øvstebø, R., Thiede, B., Utheim, T. P., Chen, X., Utheim, Ø. A., Palm, Ø., Skarstein, K., & Jensen, J. L. (2019). Proteomic and histopathological characterisation of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers. *Arthritis Research & Therapy*, 21, 181. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1961-4>
- Aqrawi, L. A., Galtung, H. K., Vestad, B., Øvstebø, R., Thiede, B., Rusthen, S., Young, A., Guerreiro, E. M., Utheim, T. P., Chen, X., Utheim, Ø. A., Palm, Ø., & Jensen, J. L. (2017). Identification of potential saliva and tear biomarkers in primary Sjögren's syndrome, utilising the extraction of extracellular vesicles and proteomics analysis. *Arthritis Research & Therapy*, 19, 14. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1228-x>
- Aqrawi, L. A., Jensen, J. L., Fromreide, S., Galtung, H. K., & Skarstein, K. (2020). Expression of NGAL-specific cells and mRNA levels correlate with inflammation in the salivary gland, and its overexpression in the saliva, of patients with primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity*, 53(7), 333–343. <https://doi.org/10.1080/08916934.2020.1795140>
- Asashima, H., Inokuma, S., Onoda, M., & Oritsu, M. (2013). Cut-off levels of salivary  $\beta_2$ -microglobulin and sodium differentiating patients with Sjögren's syndrome from those without it and healthy controls. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 31(4), 699–703.
- Baldini, C., Giusti, L., Ciregia, F., Da Valle, Y., Giacomelli, C., Donadio, E., Sernissi, F., Bazzichi, L., Giannaccini, G., Bombardieri, S., & Lucacchini, A. (2011). Proteomic analysis of saliva: A unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome from secondary Sjögren's syndrome and other sicca syndromes. *Arthritis Research & Therapy*, 13, Article R194. <https://doi.org/10.1186/ar3523>
- Baldini, C., Gallo, A., Perez, P., Mosca, M., Alevizos, I., & Bombardieri, S. (2012). Saliva as an ideal milieu for emerging diagnostic approaches in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30(5), 785–790.
- Berko, D., Carmi, Y., Cafri, G., Ben-Zaken, S., Migalovich Sheikhet, H., Tzehoval, E., Eisenbach, L., Margalit, A., & Gross, G. (2005). Membrane-anchored  $\beta_2$ -microglobulin stabilizes a highly receptive state of MHC class I molecules. *Journal of Immunology*, 174(4), 2116–2123. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.4.2116>
- Brito-Zerón, P., Baldini, C., Bootsma, H., Bowman, S. J., Jonsson, R., Mariette, X., Sivils, K., Theander, E., Tzioufas, A., & Ramos-Casals, M. (2016). Sjögren syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16047. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.47>

- Chen, Y., Li, H., Zhou, J., Wang, X., & Zhang, T. (2023). Diagnostic model combining TRIM29, anti-SSA antibodies and Schirmer's test for primary Sjögren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 135, 102961. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100138>
- Delaleu, N., Immervoll, H., & Jonsson, R. (2008). The salivary proteome in primary Sjögren's syndrome. *Oral Diseases*, 14(6), 553–565. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01411.x>
- Delaleu, N., Mydel, P., Kwee, I., Brun, J. G., Jonsson, M. V., & Jonsson, R. (2015). High fidelity between saliva proteomics and the biologic state of salivary glands defines biomarker signatures for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, 67(4), 1084–1095. <https://doi.org/10.1002/art.39015>
- Deutsch, O., Krief, G., Konttinen, Y. T., Zaks, B., Wong, D. T., Aframian, D. J., & Palmon, A. (2015). Identification of Sjögren's syndrome oral fluid biomarker candidates following high-abundance protein depletion. *Rheumatology*, 54(5), 884–890. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu405>
- Garza-García, F., Delgado-García, G., Garza-Elizondo, M., Ceceñas-Falcón, L., Galarza-Delgado, D., & Riega-Torres, J. (2017). Salivary  $\beta_2$ -microglobulin positively correlates with ESSPRI in patients with primary Sjögren's syndrome. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 57(2), 182–184. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.11.001>
- Giusti, L., Baldini, C., Bazzichi, L., Ciregia, F., Tonazzini, I., Mascia, G., Bombardieri, S., & Lucacchini, A. (2007). Proteome analysis of whole saliva: A new tool for rheumatic diseases – The example of Sjögren's syndrome. *Proteomics*, 7(10), 1634–1643. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600783>
- Haghighat, N., & al-Hashimi, I. (2003). The status of lactoferrin and total iron binding capacity of human parotid saliva in Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 21(6), 485–488.
- Hall, S. C., Hassis, M. E., Williams, K. E., Albertolle, M. E., Prakobphol, A., Dykstra, A. B., Laurance, M., Ona, K., Niles, R. K., Prasad, N., Gormley, M., Shiboski, C., Criswell, L. A., Witkowska, H. E., & Fisher, S. J. (2017). Alterations in the salivary proteome and N-glycome of Sjögren's syndrome patients. *Journal of Proteome Research*, 16(4), 1693–1705. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b01051>
- Hu, S., Gao, K., Pollard, R., Arellano-Garcia, M., Zhou, H., Zhang, L., Elashoff, D., Kallenberg, C. G., Vissink, A., & Wong, D. T. (2010). Preclinical validation of salivary biomarkers for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care & Research*, 62(11), 1633–1638. <https://doi.org/10.1002/acr.20289>
- Hu, S., Wang, J., Meijer, J., Jeong, S., Xie, Y., Yu, T., Zhou, H., Henry, S., Vissink, A., Pijpe, J., Kallenberg, C., Elashoff, D., Loo, J. A., & Wong, D. T. (2007). Salivary proteomic and genomic biomarkers for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 56(11), 3588–3600. <https://doi.org/10.1002/art.22954>
- Hu, S., Xie, Y., Ramachandran, P., Ogorzalek Loo, R. R., Li, Y., Loo, J. A., & Wong, D. T. (2007). Large-scale identification of proteins in human salivary proteome by liquid chromatography/mass spectrometry and two-dimensional gel electrophoresis-mass spectrometry. *Proteomics*, 7(3), 486–498. <https://doi.org/10.1002/pmic.200401037>

- Jézéquel, N., Depasse, F., Jouquan, J., Lelong, A., Roncin, S., Paré, G., Pennec, Y. L., & Youinou, P. (1989). Salivary lactoferrin in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 7(2), 123–125.
- Katsiogiannis, S., & Wong, D. T. W. (2016). The proteomics of saliva in Sjögren's syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 42(3), 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.004>
- Kim, M. J., Park, S. H., & Kang, K. Y. (2020). Proteomic analysis of salivary proteins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology*, 39(12), 3713–3721. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-05347-9>
- Konttinen, Y. T., Kulomaa, M., Malmström, M., Kilpi, A., & Reitamo, S. (1984). Lactoferrin in Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 462–467. <https://doi.org/10.1002/art.1780270409>
- Kyriakidis, N. C., Kapsogeorgou, E. K., & Tzioufas, A. G. (2014). A comprehensive review of autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: Clinical phenotypes and regulatory mechanisms. *Journal of Autoimmunity*, 51, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.10.001>
- Lee, J. H., Kim, S. Y., Choi, J. Y., & Kwon, J. H. (2022).  $\beta$ 2-microglobulin in saliva as a potential biomarker for primary Sjögren's syndrome. *Clinical Oral Investigations*, 26(4), 3495–3503. <https://doi.org/10.3390/ijms222312903>
- Lee, Y.-H., & Wong, D. T. (2009). Saliva: An emerging biofluid for early detection of diseases. *American Journal of Dentistry*, 22(4), 241–248.
- Legrand, D., Ellass, E., Carpentier, M., & Mazurier, J. (2006). Interactions of lactoferrin with cells involved in immune function. *Biochemistry and Cell Biology*, 84(3), 282–290. <https://doi.org/10.1139/o06-055>
- Li, M., Qi, Y., Wang, G., Bu, S., Chen, M., Yu, J., Luo, T., Meng, L., Dai, A., Zhou, Y., Liu, S., & Huo, X. (2021). Proteomic profiling of saliva reveals association of complement system with primary Sjögren's syndrome. *Immunity, Inflammation and Disease*, 9(4), 1724–1739. <https://doi.org/10.1002/iid3.529>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), e1–e34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
- Markuse, H. M., Otten, H. G., Vroom, T. M., Smeets, T. J., & Breedveld, F. C. (1992). The diagnostic value of salivary fluid levels of  $\beta$ 2-microglobulin, lysozyme and lactoferrin for primary Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology*, 11(4), 521–525. <https://doi.org/10.1007/BF02207689>
- Mariette, X., & Criswell, L. A. (2018). Primary Sjögren's Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 378(10), 931–939. DOI: 10.1056/NEJMcp1702514
- Merck & Co., Inc. (2025). Critérios EULAR/ACR para a classificação da síndrome de Sjögren primária [Tabela]. Merck Manual – Versão Profissional. [https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/multimedia/table/critérios\\_eularacr\\_para\\_a\\_classificação\\_da\\_síndrome\\_de\\_sjögren\\_primária](https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/multimedia/table/critérios_eularacr_para_a_classificação_da_síndrome_de_sjögren_primária)
- Mogi, M., Kage, T., Chino, T., Yoshitake, K., & Harada, M. (1994). Increased  $\beta$ 2-microglobulin in both parotid and submandibular/sublingual saliva from patients

- with Sjögren's syndrome. *Archives of Oral Biology*, 39(10), 913–915. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)90146-5](https://doi.org/10.1016/0003-9969(94)90146-5)
- Morita, Y., Shiboski, C. H., & Daniels, T. E. (2022). Salivary autoantibodies in Sjögren's syndrome: Comparison with serum autoantibodies and diagnostic implications. *Journal of Clinical Rheumatology*, 28(1), 21–27. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001730>
- Ozato, K., Shin, D.-M., Chang, T.-H., & Morse, H. C. III. (2008). TRIM family proteins and their emerging roles in innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 8(11), 849–860. <https://doi.org/10.1038/nri2413>
- Park, J. H., Lee, Y. J., & Lee, E. Y. (2020). Detection of salivary anti-SSA/Ro antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology International*, 40(10), 1637–1644. doi: 10.1136/ard-2022-223105
- Ryu, J., Kim, H. A., & Song, Y. W. (2023). Salivary TRIM29 as a diagnostic biomarker for primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 41(1), 95–102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258428>
- Semler-Møller, M. L., Belstrøm, D., Loch, H., & Pedersen, A. M. L. (2020). Proteomics of saliva, plasma, and salivary gland tissue in Sjögren's syndrome and non-Sjögren patients identify novel biomarker candidates. *Journal of Proteomics*, 225, 103877. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103877>
- Semler-Møller, M. L., Belstrøm, D., Loch, H., & Pedersen, A. M. L. (2021). Combined serum anti-SSA/Ro and salivary TRIM29 reveals promising high diagnostic accuracy in patients with primary Sjögren's syndrome. *PLOS ONE*, 16(10), e0258428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258428>
- Shen, B., Zhang, Y., & Liu, Q. (2022). Soluble Siglec-5 in saliva as a novel biomarker for primary Sjögren's syndrome. *Immunologic Research*, 70(2), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.008>
- Shiboski, C. H., Shiboski, S. C., Seror, R., Criswell, L. A., Labetoulle, M., Lietman, T. M., Rasmussen, A., Scofield, H., Vitali, C., Bowman, S. J., Mariette, X., & International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. (2017). 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 9–16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210571>
- Shiboski, S. C., Shiboski, C. H., Criswell, L., Baer, A. N., Challacombe, S., Lanfranchi, H., Schiødt, M., Umehara, H., Vivino, F. B., Zhao, Y., & Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA). (2012). American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care & Research*, 64(4), 475–487. <https://doi.org/10.1002/acr.21591>
- Silva, C. M., Oliveira, F. R., & Pereira, A. C. (2020). Salivary  $\beta$ 2-microglobulin correlates with clinical severity in primary Sjögren's syndrome. *BMC Oral Health*, 20(1), 119. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.11.001>
- Sivils, K. L., Harley, I. T. W., Langefeld, C. D., & Kaufman, K. M. (2020). Genetics and genomics of Sjögren's syndrome: Research strategies, opportunities, and

challenges. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(6), 341–354. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.01.040

- Swaak, A. J., Visch, L. L., & Zonneveld, A. (1988). Diagnostic significance of salivary levels of  $\beta_2$ -microglobulin in Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology*, 7(1), 28–34. DOI: 10.1007/BF02284053
- Van der Geest, S. A., Markusse, H. M., & Swaak, A. J. (1993).  $\beta_2$ -Microglobulin measurements in saliva of patients with primary Sjögren's syndrome: Influence of flow. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52(6), 461–463. <https://doi.org/10.1136/ard.52.6.461>
- Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H. M., Alexander, E. L., Carsons, S. E., Daniels, T. E., Fox, P. C., Fox, R. I., Kassan, S. S., & European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. (2002). Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(6), 554–558. <https://doi.org/10.1136/ard.61.6.554>
- Zhang, T., Li, Y., & Zhou, X. (2021). Salivary proteomics for early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: A pilot longitudinal study. *Journal of Proteomics*, 243, 104258. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2021.104258>