

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Rafael Coradin**

**Hipocitraturia como Biomarcador de  
Acidose Tubular Renal em pacientes  
com Doença de Sjögren**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2023**

**Rafael Coradin**

# **Hipocitratúria como Biomarcador de Acidose Tubular Renal em pacientes com Doença de Sjögren**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dra. Elizete Keitel  
Co-orientadores: Dr. João Carlos Goldani, Dra. Maria Lúcia Lemos Lopes.

**Porto Alegre  
2023**

### Catálogo na Publicação

Coradin, Rafael

Hipocitraturia como biomarcador de acidose tubular renal em pacientes com doença de Sjögren / Rafael Coradin. -- 2023.

62 f. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2023.

Orientador(a): Prof<sup>a</sup> Dra. Elizete Keitel ;  
coorientador(a): Prof<sup>a</sup> Dra. Maria Lucia Lemos Lopes,  
Prof<sup>a</sup> Dr. João Carlos Goldani.

1. Doença de Sjögren. 2. Acidose Tubular Renal. 3. Hipociraturia . 4. Biomarcador. 5. Envolvimento Renal. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Agradecimentos**

À minha família, em especial à minha esposa Sarah, pelo seu amor e apoio incondicional, me apoiando em cada etapa desta empreitada.

À minha orientadora, dra. Elizete Keitel, pela paciência e leveza com que me guiou nesta jornada.

À dra. Maria Lúcia Lemos Lopes, reumatologista que, de preceptora se tornou amiga e fonte de inspiração para a minha carreira como reumatologista.

À equipe do Laboratório Central da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, que foi fundamental na operacionalização deste estudo.

E por fim, aos pacientes que participaram deste estudo, sem os quais nada disso seria possível.

## Resumo da Dissertação

**Introdução:** A Doença de Sjögren (DS), como vem sendo chamada a Síndrome de Sjögren primária, é uma doença inflamatória crônica imunomediada, que pode ou não estar associada a outras doenças reumatológicas imunomediadas. Afeta principalmente tecidos epiteliais, sobretudo glândulas salivares e lacrimais além de manifestações extra glandulares, como pulmão, sistema nervoso e rins.

A principal manifestação renal é a nefrite túbulo-intersticial (NTI) podendo se apresentar clinicamente como acidose tubular renal (ATR), entre outras manifestações. Há muito se busca um biomarcador para o diagnóstico de ATR e o citrato urinário pode ser um biomarcador precoce neste grupo de pacientes.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar se a hipocitratúria é um biomarcador preditor de ATR em uma amostra de pacientes com DS em um hospital terciário do Sul do Brasil, bem como descrever as características sociodemográficas da população estudada. **Material e Métodos:** Foram incluídos todos os pacientes com DS que cumpriram os critérios de inclusão participantes do ambulatório de Reumatologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Dados demográficos, relativos à DS bem como dados sorológicos e urinários foram obtidos. Os pacientes que apresentaram pH urinário persistentemente acima de 5,5 foram submetidos ao teste de acidificação da urina com furosemida e fludrocortisona. **Resultados:** Foram incluídos 42 pacientes, sendo 95,2% do sexo feminino, com uma mediana de idade de 61,73 anos. A prevalência de ATR distal completa foi de 4,88%. Vinte e oito pacientes foram submetidos ao teste de acidificação da urina, sendo que dois não acidificaram. Cinco pacientes apresentaram hipocitratúria, sendo que

dois desses pacientes apresentaram ATR distal completa. A associação entre a hipocitratúria e a ATR foi estatisticamente significativa ( $p < 0,012$ ) com uma sensibilidade de 100%, especificidade de 91,2% e acurácia de 91,7. O valor preditivo positivo foi de 40% e o valor preditivo negativo foi de 100%.

**Conclusão:** A amostra de pacientes com Doença de Sjögren foi na sua maioria de mulheres brancas, na quinta década de vida e de baixa renda. A prevalência de ATR na população estudada foi de 4,88%. A hipocitratúria teve alta sensibilidade e acurácia no diagnóstico de ATR. Na avaliação do comprometimento renal, uma paciente apresentava insuficiência renal crônica e cinco pacientes proteinúria maior que 0,5g/24h.

**Palavras-chave:** Doença de Sjögren, envolvimento renal, acidose tubular renal distal, nefrite túbulo-intersticial, biomarcador, hipocitratúria.

## **Abstract**

**Introduction:** Sjögren's Disease (SD), as primary Sjögren's Syndrome has been called, is a chronic immune-mediated inflammatory disease, which may or may not be associated with other immune-mediated rheumatic diseases. It mainly affects epithelial tissues, especially salivary and lacrimal glands, in addition to extraglandular manifestations, such as the lung, nervous system and kidneys. The main renal manifestation is tubulointerstitial nephritis (TIN), which may clinically present as renal tubular acidosis (RTA), among other manifestations. A biomarker for the diagnosis of RTA has long been sought, and urinary citrate may be an early biomarker in this group of patients.

**Aim of study:** The aim of this study was to assess whether hypocitraturia is a predictor of RTA in a sample of patients with SD in a tertiary hospital in southern Brazil, as well as to describe the sociodemographic characteristics of the studied population **Materials and methods:** All patients with SD who met the inclusion criteria, participating in the Rheumatology outpatient clinic of Irmandade Santa Casa de Misericórdia in Porto Alegre, were included. Demographic data related to SD as well as serological and urinary data were obtained. Patients who had a persistent urinary pH above 5.5 underwent a urine acidification test with furosemide and fludrocortisone. **Results:** 42 patients were included, 95.2% female with a median age of 61.73 years. The prevalence of complete distal RTA was 4.88%. Twenty-eight patients underwent the urine acidification test. Two of which did not acidify. Five patients had hypocitraturia, and two of these patients had complete distal RTA. The association between hypocitraturia and RTA was statistically significant ( $p < 0.012$ ) with a sensitivity of 100%, specificity of 91.2% and accuracy of 91.7%. The positive predictive

value was 40% and the negative predictive value was 100%. **Conclusion:** Our sample of Sjögren's Disease patients was majority women, in their fifth decade of life, white and with low familial income the prevalence of RTA was 4.88%. Hypocitraturia showed a high sensitivity for the diagnosis of RTA with an accuracy of 91.7%. In the evaluation of renal impairment, one patient had chronic kidney failure and five patients had proteinuria greater than 0.5g/24h

**Keywords:** Sjögren's disease, renal involvement, distal renal tubular acidosis, tubulointerstitial nephritis, biomarker, hypocitraturia.

**Lista de abreviaturas**

ACR – *American College of Rheumatology*

AECG – *American-European Consensus Group*

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Anti-ENA – Anti-Antígenos Extraíveis do Núcleo

Anti-SCL-70 – Anti Escleroderma (anti-topoisomerase I)

Anti-SM – Anti-Smith

AR – Artrite Reumatoide

Anti-SSA/ Ro – *Anti Sjögren Syndrome A*

Anti-SSB/ La – *Anti Sjögren Syndrome B*

BAAF – Fator Ativador de células B

C3 – Complemento 3

C4 – Complemento 4

DLCO – Difusão de Monóxido de Carbono

DS – Doença de Sjögren

ES – Espírito Santo

ESORDIG – *Epidemiological Study of Rheumatic Disease in Greece*

ESSDAI – *European League Against Rheumatism SS Disease Activity Index*

EULAR – *European Alliance of Associations for Rheumatology*

FAN – Fator Antinuclear

FR – Fator Reumatoide

IFN-1 – Interferon Tipo 1

IFN- $\alpha$  – Interferon Alfa

IgG – Imunoglobulina G

IgG 4 – Imunoglobulina G 4

IL-12 – Interleucina 12

IL-18 – Interleucina 18

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

MALT – Tecido Linfoide Associado a Mucosa

MGUS – Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade

miR – Micro RNA

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

pH – Potencial de Hidrogênio

RNA – Ácido Ribonucleico

ROC - *Receiver Operator Characteristic Curve*

SS – Síndrome de Sjögren

SSA – *Sjögren Syndrome A*

SSB - *Sjögren Syndrome B*

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

Thf – *T Helper f*

Treg – T Regulatório

Th1 – *T Helper 1*

Th2 – *T Helper 2*

Th17 – *T Helper 17*

**Lista de Tabelas**

Tabela 1: Critérios Classificatórios do <i>American-European Consensus Group</i> .....	16
Tabela 2: Critérios Classificatórios do <i>American College of Rheumatology</i> .....	18
Tabela 3: Critérios ACR/ EULAR para Síndrome de Sjögren primária .....	19

## SUMÁRIO

<b>1. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>12</b>
<b>2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>277</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>333</b>
<b>4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS.....</b>	<b>344</b>
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>54</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>55</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>56</b>
7.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA.....	56
7.2. Parecer do Comitê de Ética da ISCMPA.....	59

## 1. REFERENCIAL TEÓRICO

A Síndrome de Sjögren (SS) ou Doença de Sjögren (DS)<sup>1</sup>, como vem sendo chamada, é uma doença inflamatória crônica imunomediada que afeta principalmente glândulas salivares como a parótida e glândulas lacrimais, mas que pode afetar qualquer tecido epitelial do organismo. Atualmente, tem crescido o uso do termo “epitelite autoimune” para descrever essa doença.<sup>2-4</sup>

A DS tem evolução insidiosa, fisiopatologia conhecida e manifestações clínicas diversas. A DS pode ser isolada, isto é, quando não está associada a outras doenças reumatológicas imunomediadas ou pode ocorrer em associação com outras doenças imunomediadas, sobretudo Artrite Reumatoide (AR), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) ou doença imunomediada da tireoide como a Tireoidite de Hashimoto<sup>2, 5, 6</sup>.

A prevalência e a incidência da Doença de Sjögren varia conforme a população estudada e o método de determinação da prevalência e incidência. Um estudo realizado nos Estados Unidos, em 1998, selecionou randomicamente mil pessoas de uma base populacional e realizou questionários enviados por carta seguidos de uma visita domiciliar para coleta de mais dados, estimou uma prevalência de 13 por 1000 pessoas<sup>7</sup>. Já um estudo realizado em 2008, com grandes bancos de dados de saúde do Estados Unidos e que tinha como objetivo determinar a prevalência de artrite e outras doenças reumatológicas na população americana, estimou a prevalência de DS de 0,4 a 3,1 milhão de adultos no Estados Unidos<sup>8</sup>. O ESORDG<sup>9</sup>, que tinha por objetivo determinar a prevalência da DS na Grécia encontrou uma taxa de 0,15%.

A metanálise realizada por Qin e colaboradores, que tinha por objetivo determinar a taxa de incidência da DS, encontrou uma taxa de incidência de 6,92 por 100.000 pessoas-ano. Neste estudo os autores ressaltam a heterogeneidade das populações e dos estudos incluídos<sup>10</sup>. No Brasil, o estudo conduzido por Valim e colaboradores<sup>11</sup> e que tinha por objetivo determinar a prevalência da DS na população da região metropolitana de Vitória/ES, estimou uma prevalência de 0,17%.

Do ponto de vista fisiopatológico, a DS é caracterizada por um infiltrado de células do sistema imunológico no epitélio glandular, principalmente linfócitos T, linfócitos B e células dendríticas<sup>12, 13</sup>. Os linfócitos T, da linhagem T *helper* 1 (Th1) parecem ter papel central na infiltração epitelial, sobretudo na doença moderada. Também participam do processo de infiltração do epitélio glandular os linfócitos T *helper* 17 (Th17), que por sua vez, estimulam a produção de diversas quimiocinas que resultam na adesão, apresentação de antígenos e co-estimulação, resultando no recrutamento de linfócitos T *helper* 2 (Th2)<sup>6, 12</sup>.

Os linfócitos Th2 parecem determinar expressão de citocinas presentes no epitélio glandular de pacientes com DS. Destaca-se a expressão de interleucina 12 (IL-12), que parecer ser fator protetor para o aumento de glândulas parótidas e redução de complemento 4 (C4) sérico, enquanto a interleucina 18 (IL-18) parece implicar em pior prognóstico e maior risco de transformação para linfoma. A presença do fator ativador de células B (BAAF), indicando maior expressão de linfócitos B autorreativos, também está implicada na maior ocorrência de linfoma<sup>6, 12</sup>.

À medida que a doença progride, os linfócitos Th1 e Th17 dão lugar a populações de linfócitos Th2 e T *helper* folicular (Tfh), que promovem a infiltração e maturação dos linfócitos B no epitélio glandular. Ainda é possível notar a presença de linfócitos T regulatórios (Treg), atuando na regulação do processo inflamatório<sup>6</sup>.

Os linfócitos B, muito mais presentes nas fases tardias da doença, são responsáveis pela produção dos autoanticorpos presentes nas DS, além de estimularem a formação de centros germinativos ectópicos, encontrados no epitélio glandular dos pacientes com DS. Estes centros germinativos estão implicados no desenvolvimento de malignidade nesses pacientes<sup>6</sup>.

As células dendríticas tem papel fundamental na fisiopatologia da DS, uma vez que são as principais apresentadoras de antígeno aos linfócitos, ativando a proliferação e a resposta imune da doença. Outra importante função dessas células é a expressão de Interferon tipo 1 (IFN-1), citocina associada à produção de autoanticorpos e atividade de doença. O IFN-1 também está implicado na ativação da produção de BAAF e de interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), duas importantes citocinas do processo de ativação dos linfócitos T e B<sup>6</sup>.

Outras citocinas e moléculas de adesão/ co-estimulação são importantes nesse processo de infiltração imune do tecido epitelial. Destaca-se o papel do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I e II, dos fatores de co-estimulação B7-2, implicado na estimulação de linfócitos T *naive*<sup>12</sup>.

As próprias células do epitélio atuam no processo fisiopatológico da doença, uma vez que apresentam antígenos aos linfócitos, além de produzirem citocinas que ativam e mantêm o processo imunomediado. Os principais antígenos expressados pelas células do epitélio são as proteínas *Sjögren*

*Syndrome A (SSA/Ro)* e *Sjögren Syndrome B (SSB/La)*<sup>3, 12</sup>, antígenos estes, que vão resultar nos autoanticorpos da doença anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. A DS apresenta ainda outros autoanticorpos como positividade do fator antinuclear (FAN) e fator reumatoide (FR). O padrão do FAN mais associado à DS é o nuclear pontilhado fino, já que este pode corresponder ao anti-SSA/Ro, mas também padrões citoplasmáticos podem estar associados à doença. Além destes, outras anormalidades imunológicas podem ser comumente encontradas nos pacientes com a DS, como redução dos níveis das frações do complemento 3 (C3) e C4, além de crioglobulinemia e hipergamaglobulinemia ou ainda gamopatias monoclonais de significado indeterminado (MGUS)<sup>3, 4, 14, 15</sup>.

Há forte associação da DS com o desenvolvimento de neoplasias hematológicas, sobretudo linfoma, com destaque para o linfoma não-Hodgkin, Tecido Linfoide Associado à Mucosa (MALT), linfoma da zona marginal e linfoma de células B. Estima-se que 5 a 10% dos paciente com DS vão desenvolver linfoma durante a vida<sup>16, 17</sup>.

O diagnóstico da DS é baseado nas manifestações clínicas da doença. Diversos critérios já foram estabelecidos na tentativa de classificar pacientes com DS, sendo que hoje temos três critérios classificatórios em uso: os do *American-European Consensus Group (AECG)* de 2002<sup>18</sup>, os do *American College of Rheumatology (ACR)* de 2012<sup>19</sup> e os do *ACR-EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology)* de 2016<sup>20</sup>.

Os critérios de 2002 estão apresentados na tabela 1. Para classificar o paciente com portador de DS é necessário que o paciente tenha a presença de 4 dos 6 itens da tabela desde que os itens IV ou VI sejam positivos, ou ainda a

presença de 3 dos 4 itens objetivos (III, IV, V, VI) e não pode apresentar nenhum dos critérios de exclusão. O critério de 2002 leva em consideração como um dos testes oculares o teste com Rosa de Bengala, a sialografia e a cintilografia de parótidas, todos métodos em desuso. Também considera a presença do anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La.

Tabela 1 – Critérios Classificatórios do *American-European Consensus Group*  
AECG - 2002.

<p>I. Sintomas oculares: uma resposta positiva a, pelo menos, uma das seguintes questões:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Você tem diariamente e persistentemente olhos secos por mais de 3 meses?</li> <li>2. Você tem sensação recorrente de areia nos olhos?</li> <li>3. Você usa um substituto de lágrimas mais de 3 vezes ao dia?</li> </ol>
<p>II. Sintomas orais: uma resposta positiva a, pelo menos, uma das seguintes questões:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Você tem diariamente a sensação de boca seca por mais de 3 meses?</li> <li>2. Você tem frequentemente edema de glândulas salivares na idade adulta?</li> <li>3. Você frequentemente bebe líquidos para ajudar a deglutir a comida?</li> </ol>
<p>III. Sinais oculares: isto é, evidencias objetivas de envolvimento ocular definido com um resultado positivo para, pelo menos, uma das seguintes dois testes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Teste de Schirmer sem anestesia (<math>\leq 5</math> mm em 5 minutos)</li> <li>2. Escore de Rosa de Bengala ou outro escore de olho seco (<math>\geq 4</math> de acordo com van Bijsterveld sistema de pontuação)</li> </ol>
<p>IV. Histopatológico: em glândula salivar menor (obtidas através da mucosa normal) sialoadenite linfocítica focal, avaliada por um patologista experiente, com escore focal <math>\geq 1</math>, definido como o número de focos linfocitários (que estão adjacentes a um acino-mucoso normal e com mais de 50 linfócitos) por <math>4 \text{ mm}^2</math> de tecido glandular</p>
<p>V. Envolvimento das glândulas salivares: evidencia objetiva de envolvimento das glândulas salivares definido como um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes testes diagnósticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fluxo salivar não estimulado (<math>\leq 1,5</math> mL em 15 minutos)</li> <li>2. Sialografia de parótidas mostrando a presença de sialoectasia difusa (padrão puntato, cavitário ou destrutivo), sem evidência de obstrução dos ductos maiores</li> <li>3. Cintilografia de glândulas salivares mostrando atraso na absorção, redução da concentração e/ou atraso na excreção do radiofármaco</li> </ol>
<p>VI. Autoanticorpos: Presença no soro dos seguintes autoanticorpos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anticorpos contra os antígenos RO (SSA) ou La (SSB) ou ambos</li> </ol>
<p>Critérios de exclusão:          Passado de tratamento radioterápico de cabeça e pescoço          Infecção pela hepatite C          Síndrome da Imunodeficiência adquirida (AIDS)          Linfoma pré-existente          Sarcoidose          Doença do Enxerto versus hospedeiro          Uso de drogas anticolinérgicas (desde um tempo menor que 4 vezes a meia-vida do droga)</p>

Os critérios de 2012 estão descritos na tabela 2. Para ser classificado como portador de DS o paciente deve apresentar pelo menos 2 dos 3 achados da tabela, excluídos os pacientes que apresentem algum dos critérios de exclusão estabelecidos. Este critério excluiu o teste objetivo de mensuração da xerostomia (teste de fluxo salivar), priorizando a biópsia de glândula salivar menor e o teste de Schirmer em detrimento do *Ocular Staining Score* que necessita de um oftalmologista para ser realizado.

Tabela 2 – Critérios Classificatórios do *American College of Rheumatology* ACR - 2012

A classificação de SS se aplica aos indivíduos com sinais/ sintomas que podem sugerir SS será considerado em pacientes que apresentarem, ao mínimo 2 das 3 características objetivas a seguir:

1. Anti-SSA/Ro positivo no soro e/ou anti-SSB/La ou (Fator reumatoide positivo e FAN num título  $\geq$  1:320
2. Biópsia de glândula salivar menor mostrando sialodinite linfocítica focal com um escore focal  $\geq$  1 foco/ 4 mm<sup>2</sup>
3. Ceratoconjuntivite seca com *Ocular Staining Score*  $\geq$  3 (Assumindo que o indivíduo não está usando diariamente colírios para glaucoma e não tem cirurgia na córnea ou blefaroplastia nos últimos 5 anos)

O diagnóstico principal de qualquer outra das condições abaixo exclui a participação nos estudos de SS ou estudos de terapêutica devido ao sobreposição clínica dos achados ou interferência nos testes do critério:

História de tratamento radioterápico em cabeça e pescoço

Infecção pela hepatite C

Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)

Sarcoidose

Amiloidose

Doença do enxerto versus hospedeiro

Doença relacionada a IgG4

Adaptado de: Shiboski *et al.* Arthritis Care Res 2012, 64: 475-487

Os critérios de 2016 estão dispostos na tabela 3. Para ser classificado com DS por estes critérios, o paciente deve apresentar: pelo menos um critério de inclusão, nenhum critério de exclusão e deve somar 4 pontos nos critérios de DS. Este critério priorizou a positividade do anti-SSA/Ro, suprimindo o anti-

SSB/La além de equiparar o valor dos testes objetivos de xerostomia e xeroftalmia.

Tabela 3 – Critérios Classificatórios do ACR/ EULAR – 2016

<p>Critérios de Inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Você tem diariamente e persistentemente olho seco por mais de 3 meses?</li> <li>2. Você tem a sensação recorrente de areia ou cisco nos olhos?</li> <li>3. Você usa um substituto de lágrima mais de 3 vezes ao dia?</li> <li>4. Você tem sensação diária de boca seca por mais de 3 meses?</li> <li>5. Você frequentemente bebe líquidos para ajudar a deglutir a comida?</li> <li>6. Suspeita de Síndrome de Sjögren pelo <i>European League Against Rheumatism SS Disease Activity Index</i> – ESSDAI (em pelo menos um domínio com um item positivo)</li> </ol>	
<p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. História de tratamento radioterápico de cabeça e pescoço</li> <li>2. Infecção ativa por hepatite C (confirmada por PCR)</li> <li>3. AIDS</li> <li>4. Amiloidose</li> <li>5. Doença do enxerto versus hospedeiro</li> <li>6. Doença relacionada a IgG4</li> </ol>	
Critérios Classificatórios para Síndrome de Sjögren primária:	Pontos
Biópsia de glândula salivar menor com sialoadenite linfocítica focal e escore focal $\geq 1$ foco/ 4 mm <sup>2</sup>	3
Anti-SSA/Ro positivo no soro	3
<i>Ocular Staining Score</i> $\geq 5$ (ou van Bijsterveld score $\geq 4$ ) em pelo menos 1 olho	1
Teste de Schirmer $\leq 5$ em 5 minutos em pelo menos 1 olho	1
Taxa de fluxo salivar não estimulado $\leq 0,1$ mL/minuto	1

Adaptado de: Shiboski *et al.* Arthritis Rheuma, 2017, 69: 35-45

Todos os critérios acima são amplamente aceitos para a classificação da DS, entretanto o critério de 2012, por valorizar a biópsia de glândula salivar menor - nem sempre disponível - e os testes oculares que dependem de materiais/ habilidades específicas, acabam por serem menos utilizados na prática. Os critérios de 2002 e 2016 são relativamente fáceis de aplicar, não dependendo de testes muito específicos e da biópsia de glândula salivar menor, os tornando preferidos para utilização em detrimento do critério de 2002.

As manifestações clínicas cardinais da doença são a xeroftalmia que pode ser descrita como uma sensação de “areia” nos olhos, ou ainda, de coceira constante, acompanhada de hiperemia conjuntival e a xerostomia, descrita com uma sensação constante de secura da mucosa oral, prejudicando a deglutição de alimentos mais secos sem a ingestão de líquido. Estes sintomas estão presentes na quase a totalidade dos pacientes. Outros sintomas descritos são a xerodermia que é a sensação de pele seca, a xerotraqueia que se manifesta através de sensação de secura da mucosa nasal e tosse seca, as parotidites de repetição - caracterizada por episódios de edema e dor em parótidas que pode ser uni ou bilateral<sup>3</sup>. A DS pode cursar ainda com sintomas constitucionais como fadiga, alterações do sono, ansiedade, depressão e dor crônica, principalmente em mulheres de meia idade que apresentam a doença<sup>2, 4, 15, 20</sup>, podendo afetar de 60 a 70% dos pacientes com DS<sup>3</sup>.

Também é muito comum a presença de manifestações extra glandulares. Os principais são artrite, artralgia e miosite, presentes em grande maioria dos pacientes. A artrite costuma afetar pequenas articulações, sobretudo as metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, ter um padrão não erosivo e não deformante, com rigidez matinal associada. É relativamente comum a presença de sinovite nas articulações acometidas. A artralgia é sempre de padrão inflamatório e alguns pacientes experimentam um certo grau de miosite clinicamente distinguível da mialgia, também comum na DS<sup>4, 22, 23</sup>.

Manifestações dermatológicas também estão presentes na DS. Uma das mais comuns é o eritema anular, uma lesão de bordos elevados e eritematoso,

de centro pálido, comum em áreas de fotoexposição, sobretudo membros superiores e região cervical, que tem forte correlação com a positividade dos anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. Destaca-se também a vasculite cutânea, caracterizada por púrpura palpável, mais comum em membros inferiores. Pode haver ainda vasculite urticarial e crioglobulinemia além de nódulos e úlceras cutâneas e fenômeno de Raynaud<sup>4, 22</sup>.

Dentre as manifestações pulmonares, podem ocorrer doenças da via aérea como bronquiolite, bronquiectasia e atelectasia, porém maior destaque se dá ao envolvimento do parênquima pulmonar, especialmente a doença pulmonar intersticial que tem uma variada forma de apresentação: pneumonia intersticial não específica, pneumonia linfocítica, pneumonia organizante e pneumonia organizante criptogênica. Do ponto de vista clínico, todas essas formas se apresentam com tosse, geralmente não expectorante e dispneia em graus variados, conforme o grau de acometimento do parênquima pulmonar. A avaliação do acometimento pulmonar se dá através da espirometria, com medida da difusão de monóxido de carbono (DLCO) e da tomografia computadorizada de alta resolução<sup>4, 14, 21, 23</sup>.

O envolvimento do sistema nervoso, tanto central quanto periférico, pode ocorrer na DS, sendo o sistema nervoso periférico (SNP) o mais acometido. As manifestações mais comuns são a neuropatia sensitivo-atáxica e a neuropatia dolorosa de fibras finas. Os pacientes acometidos pela neuropatia sensitivo-atáxica apresentam sintomas decorrentes da infiltração de linfócitos T nos gânglios da raiz nervosa na medula espinhal. Os pacientes experenciam perda da cinestesia e propriocepção, além de descoordenação dos movimentos finos, instabilidade da marcha e redução ou ausência dos reflexos. Já a neuropatia

de fibras finas se manifesta clinicamente por distesia simétrica e bilateral, geralmente distal, associada a parestesias, alodínea e hiperalgesia. Outras alterações do SNP incluem a neuropatia sensitivo-motora disautonomia, mononeurite múltipla e neuropatia de pares cranianos. As manifestações do sistema nervoso central (SNC) geralmente são difíceis de distinguir de outras doenças neurológicas, já que qualquer parte do SNC pode ser afetada. As manifestações mais comuns são as mielites, a meningite asséptica e lesões semelhantes às encontradas na esclerose múltipla<sup>3-5</sup>.

A doença pode cursar também com manifestações hematológicas, comumente anemia, leucopenia e plaquetopenia<sup>15</sup>. As manifestações cardíacas da doença são bastante raras e se apresentam por valvulopatia, anormalidades do ventrículo esquerdo, hipertensão pulmonar, que pode também ser consequência do acometimento do parênquima pulmonar, e pericardite com derrame pericárdico<sup>4</sup>.

Manifestações gastrointestinais também podem ocorrer, principalmente disfagia, sendo essa uma consequência da xerostomia e da dismotilidade, e dismotilidade, em decorrência da disautonomia que a doença pode provocar. Envolvimento pancreático, na sua porção exócrina também pode ocorrer, embora seja um evento extremamente raro e geralmente subclínico, muitas vezes evidenciado apenas por alteração das enzimas pancreáticas amilase e lipase. Alterações hepáticas também estão presentes, mas doença hepática franca é mais rara. Há, contudo, associação da DS com colangite biliar primária e hepatite autoimune<sup>4, 15, 21, 24</sup>

A principal manifestação renal é a nefrite túbulo-intersticial, podendo ocorrer também glomerulonefrite. Na nefrite a função renal pode ser normal ou

moderadamente reduzida, com exame de urina com sedimento normal, associada a anormalidades da função tubular como a Síndrome de Fanconi, a acidose tubular renal e o diabetes insípido nefrogênico<sup>25</sup>.

A acidose tubular renal distal, principal forma pelo qual a nefrite túbulo-intersticial se manifesta, se caracteriza por acidose metabólica moderada, associada à hipocalcemia, que usualmente não é severa. Quando severa, pode se apresentar com paralisia periódica e parada respiratória<sup>25</sup>. Outras manifestações clínicas da acidose tubular renal distal são a nefrolitíase, nefrocalcinose e osteomalácia, além de diabetes insípido nefrogênico<sup>21, 23, 25, 26</sup>.

A acidose tubular renal distal pode ser completa ou incompleta. É dita completa quando há acidose metabólica com pH urinário da primeira urina da manhã  $> 5,5$ ; ânion *gap* sérico normal e ânion *gap* urinário positivo. É considerada incompleta quando não há acidose metabólica, mas há pH urinário  $> 5,5$  e incapacidade de acidificar a urina, avaliada através de testes de acidificação da urina. O padrão-ouro é o teste com cloridrato de amônia, mas também pode ser realizado teste com furosemida e fludrocortisona ou ainda com hidrocortisona<sup>23, 27, 28, 29, 30</sup>.

A glomerulonefrite da DS geralmente surge como uma glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos ou ainda membranoproliferativa, associada ou não à crioglobulinemia. Clinicamente se apresenta por hematúria, proteinúria e perda de função renal<sup>3, 4, 23, 25</sup>.

O envolvimento renal na DS é relativamente frequente, embora a prevalência varie amplamente na literatura. Um estudo realizado em Oslo na Noruega, com o objetivo de avaliar a prevalência de acometimento renal numa população de 62 pacientes com DS estimou a prevalência de 13,2%, sendo

que estes apresentavam acidose tubular renal completa em 6,5% e incompleta em 4,5% dos casos<sup>28</sup>.

Já o estudo realizado por Goules e colaboradores com 715 pacientes com DS encontrou uma prevalência de 4,9%, sendo que 37,1% tinham apenas nefrite túbulo intersticial, 48,6% tinham glomerulonefrite e 25,7% tinham ambos os acometimentos. Foi observado, também, que 25,7% da população incluída no estudo tinha linfoma e 31,4% desenvolveram doença renal crônica<sup>31</sup>.

Estudo realizado em Rotterdam, na Holanda que tinha como objetivo determinar a prevalência de acidose tubular renal completa e incompleta em uma coorte de 57 pacientes com DS, encontrou uma prevalência de 5% de acidose tubular renal completa e 25% de acidose tubular renal incompleta<sup>29</sup>.

Outros estudos também demonstraram taxas de prevalência diversas, como o estudo realizado nos Estados Unidos, que incluiu 20 pacientes com DS, tendo encontrado 14 pacientes com nefrite túbulo-intersticial e 3 pacientes com glomerulonefrite<sup>32</sup>. Estudo realizado em hospital terciário do sudoeste da Índia incluiu 70 pacientes com DS e mostrou prevalência de envolvimento renal em 35 pacientes (50%), sendo que 25 tinham acidose tubular renal completa e 4 tinham acidose tubular renal incompleta<sup>33</sup>.

Há muito se busca um biomarcador que possa ser efetivo e precoce na identificação do envolvimento renal, sobretudo da nefrite túbulo intersticial na Doença de Sjögren, entretanto os dados da literatura ainda são escassos. Estudo realizado na Suécia avaliou o envolvimento renal bem como a possibilidade de biomarcadores precoces numa coorte de pacientes já diagnosticados com DS encontrou hipocitratúria em 74% dos pacientes e hiperfosfatúria em 67%, entretanto, todos os pacientes com hipocitratúria

tinham acidose tubular renal distal. Os autores então concluíram que a hipocitratúria pode ser um bom biomarcador precoce do envolvimento renal na DS<sup>34</sup>.

Dois estudos conduzidos nos últimos anos na China, que envolveram grande coorte de pacientes com DS e que tinham entre os seus objetivos determinar biomarcadores para o envolvimento renal, encontraram significância estatística entre níveis séricos aumentados de pré-albumina, fator reumatoide, anti-escleroderma (anti-topoisomerase I (anti-SCL 70), antígenos extraídos do núcleo(anti-ENA), anti-*Sjögren Syndrome* B (anti-SSB/La), anti-*Smith* (anti-SM), ureia, creatinina, cistatina C, além de níveis reduzidos de C3 e hemoglobina, também encontraram associação entre o nível sérico de alfa-1 microglobulina e acometimento renal, quando comparados com os pacientes sem acometimento renal. A análise ROC demonstrou que a combinação de creatinina e alfa-1 microglubulina parecer ter maior correlação com envolvimento renal, quando comparada com a creatinina isolada<sup>35-37</sup>.

Estudo realizado no Reino Unido em 2017, que tinha como objetivo avaliar a relação entre os marcadores de atividade de células B e a atividade de doença determinada pelos critérios da ESSDAI, mostrou que os níveis séricos aumentados de proteínas de cadeias livres e beta-2 microglobulina estavam mais associados a envolvimento renal<sup>37, 38</sup>. Um estudo conduzido na China e que avaliou as mudanças no microRNA (ácido ribonucleico) em paciente anti-SSA/Ro positivos determinou que pacientes com maior expressão do microRNA miR-146a e miR-4484 apresentavam maior envolvimento renal<sup>37, 39</sup>. Em estudo realizado na China em 2023, foi observada uma correlação entre menor taxa de filtração glomerular e positividade do anti-SSB/La e o

envolvimento renal<sup>40</sup>. Outro estudo chinês, realizado em 2007 constatou que 70,8% dos pacientes que apresentaram elevação da IgG sérica apresentavam também envolvimento renal<sup>41</sup>.

Tendo em consideração que a Doença de Sjögren é uma doença reumatológica importante, que o acometimento renal costuma ser prevalente e que os dados da literatura são majoritariamente com populações europeias ou asiáticas, o presente estudo tem por objetivo descrever o acometimento renal e características sociodemográficas numa população de pacientes com Doença de Sjögren em um ambulatório de reumatologia de um hospital terciário do sul do Brasil.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baer AN, Hammitt KM. Sjögren's Disease, Not Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jul;73(7):1347-8.
2. Thorne I, Sutcliffe N. Sjögren's Syndrome. *Br J Hosp Med.* 2017 Aug;78(8):438-42.
3. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et.al. Sjögren's Syndrome. *Nat Rev.* 2016 Jul;2:1-20.
4. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et.al. Sjögren's syndrome: a systematic autoimmune disease. *Clin Exp Med.* 2022 Jun;22:9-25.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. *BMJ.* 2012 Jun; 344:1-7.
6. Psianou K, Panagoulas I, Papanastasiou AD, Latic ALL, Rodi M, Spantidea PI, et.al. Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2018 May;17(10):1053-64.
7. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's Syndrome: A Community-based Study of Prevalence and Impact. *Br J Rheumatol.* 1998 Oct;37:1069-76.
8. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et.al. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):15-25.
9. Trontzas PI, Andrianakos AA. Sjögren's syndrome: a population-based study of prevalence in Greece. The Esordig Study. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec;64:1240-1.

10. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et.al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2014 Jun;0:1-7.
11. Valim V, Zandonade E, Pereira AM, Filho OHB, Serrano EV, Musso C, et.al.mPrimary Sjögren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2013 Feb;53(1): 24-34.
12. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: What we Know and what we should learn. *J Autoimmun.* 2012 Feb;39:4-8.
13. Hillen MR, Ververs FA, Kruize AA, Roon JAV. Dendritic cells, T-cells and epithelial cells: a crucial interplay in immunopathology of primary Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Apr;110(4):521-31.
14. Reksten TR, Jonsson MV. Sjögren's Syndrome An Update on Epidemiology and Current Insights on Pathophysiology. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014 Feb;26:1-12.
15. Vivino F, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et.al. Sjögren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol.* 2019 Jun;203:81-121.
16. Nocture G. Actualités dans le syndrome de Sjögren: primitif aspects; *Rev Med Interne.* 2019 Apr;40:433-9.
17. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999 Aug;42(8):1765-72.

18. Vitali C, Bambardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carson SE, et.al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jun;61:554-8.
19. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer NA, Challacombe S, Lanfranchi H, et.al. 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 Res.* 2012 Apr;64(4):475-87.
20. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et.al. 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheum.* 2017 Jan;69(1):34-45.
21. Vivino FB. Sjögren's syndrome: Clinical Aspects. *Clin Immunol.* 2017 Apr;182:48-54.
22. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et.al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations of articular, cutaneous, pulmonar and renal involvements. *Rheumatology.* 2015 Jul;54(12):2230-8.
23. Trevisani VFM, Pugliesi A, Pasoto SG, Lopes MLL, Guedes LKN, Miyamoto ST, et.al. Recommendations for evaluation and diagnosis of extra-glandular manifestations of primary Sjögren syndrome: results of an epidemiologic systematic review/ meta-analysis and a consensus

- guideline from the Brazilian Society of Rheumatology (articular, pulmonar and renal). *Adv Rheumatol.* 2022 Jun;62(1):18.
24. Trevisani V, Pinheiro AC, Fialho SCMS, Fernandes MLMS, Pugliesi A, Pasoto SG, et.al. Recommendations for evaluation and diagnosis of extra-glandular manifestations of primary Sjögren syndrome: results of an epidemiologic systematic review/ meta-analysis and a consensus guideline from the Brazilian Society of Rheumatology (hepatic, gastrointestinal and pancreatic). *Adv Rheumatol.* 2022 Oct;62(1):35.
25. Radhakrishnan J. Kidney disease in primary Sjögren's disease. Up To Date. 2023 Jul [capturado 2023 Jul 17] [14 telas]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/kidney-disease-in-primary-sjogrens-disease?search=kidney%20disease%20in%20primary%20sjogren%27s%20disease&ssourc=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/kidney-disease-in-primary-sjogrens-disease?search=kidney%20disease%20in%20primary%20sjogren%27s%20disease&ssourc=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
26. Narváez J, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M, Martínez-Taborda V, Olivé A, Rosas J, et.al. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome is associated with important morbidity: data from the Spanish Sjögrenser cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Oct;126(4):116-24.
27. Francois H, Mariette X. Renal Involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Feb;12(2):82-93.
28. Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, Hammerstrom J, Jorstad S. *Q J. Med.* 2000 Aug;93:297-304.

29. Both T, Hoorn EJ, Zietse R, van Laar JAM, Dalm VASH, Brkic Z, et.al. Prevalence of distal renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2015 Oct;54(5):933-9.
30. Walsh SB, Shirlei DG, Wrong OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney Int*. 2007 Apr;71:1310-6.
31. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically Significant Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome. Clinical Presentation and Outcomes. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2945-53.
32. Goules AV, Geetha D, Arend LJ, Baer NA. Renal Involvement in primary Sjögren's syndrome: natural history and treatment outcome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jul;118(3):123-32.
33. Jain A, Srinivas BH, Emmanuel D, Jain VK, PArameshwaran S, Negi VS. Renal Involvement in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2018 Dec;38(2):2251-62.
34. Eriksson P, Denneberg T, Lasrron L, Lindström F. Biochemical Markers of Renal Disease in Primary Sjögrens Syndrome. *Scand J Uro Nephrol*. 1995 Oct;29:383-92.
35. Luo J, Xu S, Lv Y, Huang X, Zhang H, Shu X, et.al. Clinical features and potential relevant factors of renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheuma Dis*. 2018 Feb;22(2):182-90.
36. Luo J, Huo YW, Wang KW, Guo H. Hight-Risk Indicators of Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: A Clinical Study of 1002 Cases. *J Immunol Res*. 2019 Feb;2019:9.

37. Ramponi G, Folci M, Badalamenti S, Angelini C, Brunetta E. Biomarkers and Diagnostic Testing for Renal Disease in Sjögren's Syndrome. *Front Immunol.* 2020 Sep;11:562101.
38. James K, Chipeta C, Parker A, Harding S, Cockell SJ, Gillespie CS, et.al. B-cell activity markers are associated with different disease activity domains in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology.* 2018 Jul;57(7):1222-7.
39. Jiang CR, Li HL. The Value of MiR-146<sup>a</sup> and MiR-4484 expressions in the diagnosis of anti-SSA antibody positive Sjögren syndrome and the correlation with prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Aug;22(15):4800-5.
40. Zhang Y, Qiao L, Zhang L, Qin L, Yang P, Kong X, et.al. Renal tubular acidosis and associated factors in patients with primary Sjögren's syndrome: a registry-based study. *Clin Rheumatol.* 2022 Nov;42:431-41.
41. Ren H, Wang WM, Chen XN, Zhang W, Pan XX, Wang XL, et.al. Renal involvement and follow-up of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2008 Feb;35(2):278-84.

### 3. OBJETIVOS

#### GERAL:

Avaliar o perfil sociodemográfico e o acometimento renal de população de pacientes com Doença de Sjögren atendida em ambulatório de reumatologia de hospital terciário do sul do Brasil.

#### ESPECÍFICOS:

- a) Determinar a prevalência do acometimento renal da Doença de Sjögren na população estudada
- b) Descrever o perfil sociodemográfico da população estudada
- c) Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da hipocitratúria em relação ao diagnóstico de acidose tubular renal
- d) Determinar se a hipocitratúria é um biomarcador preditor de acidose tubular renal em pacientes com Doença de Sjögren.

#### **4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS**

**“Hypocitraturia as a biomarker of renal tubular acidosis in patients with  
Sjögren's disease”**

Rafael Coradin

Maria Lúcia Lemos Lopes

João Carlos Goldani

Pedro Enrico Ventura

Elizete Keitel

A ser enviado para publicação na Revista “Advances in Rheumatology”

## Hypocitraturia as a biomarker of renal tubular acidosis in patients with Sjögren's disease

### Abstract:

#### Introduction:

Sjögren's Disease (SD), as primary Sjögren's Syndrome has been called, is an immune-mediated chronic inflammatory disease that affects epithelial tissues, especially salivary and lacrimal glands, in addition to extraglandular manifestations.

The main renal manifestation is tubulointerstitial nephritis (TIN) and may clinically present as renal tubular acidosis (RTA). Urinary citrate may be an early RTA biomarker in these patients. The major aim of this study was to assess whether hypocitraturia is a predictor of RTA in a sample of patients with SD in a tertiary hospital in southern Brazil.

#### Methods:

All patients with SD who met the inclusion criteria, participants of the Rheumatology outpatient clinic of Irmandade Santa Casa de Misericórdia in Porto Alegre were included. Demographic data related to SD as well as serological and urinary data were obtained. Patients who had a persistent urinary pH above 5.5 underwent a urine acidification test with furosemide and fludrocortisone. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation and categorical variables as median and interquartile range. The association between hypocitraturia and RTA was evaluated using the chi-square test.

#### Results:

Forty-two patients were included, 95.2% female with a median age of 61.73 years. The prevalence of complete distal RTA was 4.88%. Twenty-eight patients underwent the urine acidification test. Five patients had hypocitraturia, and two of these patients had complete distal RTA. The association between hypocitraturia and RTA was statistically significant ( $p < 0.012$ ) with a sensitivity of 100%, specificity of 91.2% and accuracy of 91.7%. The Negative Predictive Value was 100%.

#### Conclusion:

The prevalence of RTA in the studied population was 4.88%. Hypocitraturia had high sensitivity, specificity and accuracy for diagnosis of RTA. The renal assessment of the population showed one patient with chronic kidney failure, five patients with proteinuria greater than 0.5 in 24 hours, one of which with RTA.

Keywords: Sjögren's disease, renal involvement, distal renal tubular acidosis, tubulointerstitial nephritis, biomarker, hypocitraturia

#### Introduction:

Sjögren's Disease (SD), as Sjögren's Syndrome (SS) has been called<sup>1</sup>, is a chronic inflammatory disease that affects the epithelium, especially the exocrine glands, with a predilection for the lacrimal and salivary glands. It has an insidious and progressive evolution, characterized histologically by a lymphoplasmacytic infiltrate.

This disease also presents extraglandular manifestations such as arthritis, pulmonary, central and peripheral nervous system involvement, as well as renal involvement<sup>2-5</sup>.

The prevalence in the general population diverges in the literature, depending on the population studied. It varies from 3.3% in the United Kingdom<sup>6</sup>, 0.13% to 0.42% in the United States<sup>7</sup>, 16% in Spain<sup>8</sup> and 0.17% in Brazil<sup>9</sup>.

The clinical presentation of tubulointerstitial nephritis (TIN) in SD is varied. Affected patients may show signs of complete or incomplete renal tubular acidosis (RTA), nephrogenic diabetes, nephrolithiasis or nephrocalcinosis, or muscle weakness<sup>2,4</sup>. Its prevalence also varies according to the studied population.

The evaluation of renal involvement in SD is performed through the analysis of several biochemical parameters in the patient's serum and urine. It is essential to perform blood gas analysis and serum levels to assess the presence of metabolic acidosis, serum creatinine and electrolytes, especially potassium. In the analysis of the patient's urine, the urinary pH (potential of hydrogen), electrolytes, creatinine and presence of proteins should be evaluated. All patients should also undergo radiological evaluation of the kidneys. Patients

with a persistent urinary pH. In the analysis of the patient's urine, the urinary pH (potential of hydrogen), electrolytes, creatinine and presence of proteins should be evaluated. All patients should also undergo radiological evaluation of the kidneys. Above 5.5 should be evaluated for RTA, which can be defined as complete, when the blood pH is less than 7.35, or incomplete, when the blood pH is greater than or equal to 7.35 and there is inability to acidify the urine when evaluated by some urine acidification test.<sup>10-16</sup>

Some NTI biomarkers have been evaluated trying to obtain an early marker of renal impairment in patients with SD, with emphasis on b-2 microglobulin, a1 microglobulin, and urinary citrate, however, there is a lack of robust scientific evidence to prove its efficacy as predictors of nephritis<sup>17-21</sup>. A correlation was also observed between lower glomerular filtration rate and renal involvement with anti-SSB/La positivity,<sup>22</sup> or even increased serum IgG and renal involvement<sup>23</sup>.

The aims of the present study were to analyze the accuracy of low urinary citrate in the diagnosis of RTA, to evaluate renal involvement and the sociodemographic profile of a population of patients with Sjögren's disease.

#### Material and Methods:

This is a cross-sectional, prospective study evaluating renal involvement in a population with SD not associated with other immune-mediated rheumatological diseases, treated at a rheumatology outpatient clinic at a tertiary hospital in southern Brazil.

The sample of the study population was determined by convenience, with all patients diagnosed with SD who agreed to participate in the study being included. The period of inclusion in the study was from March 2021 to February 2022.

The inclusion criteria in the study were: being over 18 years old, being classified as having Sjögren's Disease not associated with other immune-mediated rheumatological diseases according to the classification criteria of the American College of Rheumatology – European League Against Rheumatism (ACR-EULAR) Classification Criteria for Primary Sjögren Syndrome of 2016<sup>24</sup> and who have given their written informed consent to participate in the study. The study exclusion criteria were patients classified as having other immune-mediated rheumatological diseases; patients classified as having Sjögren's

Disease associated with other immune-mediated rheumatic diseases; patients who have allergies or medical contraindications to the use of fludrocortisone and/or furosemide and participants who withdraw their written informed consent to participate in the study.

Demographic data were obtained (age, sex, ethnicity, education, occupation and family income), data related to SD (diagnosis delay time - that is - difference between the date of diagnosis and the date of onset of clinical symptoms ) and immunological data of the disease (anti-nuclear factor - ANA, rheumatoid factor, anti-RO/SSA anti-LA /SSB, complement fractions), serum laboratory data (hemogram, creatinine, urea, sodium, potassium, alkaline reserve, blood gases measurements, serologies for hepatitis B and C, for acquired immunodeficiency virus - HIV). The urinary data were collected a sample for urinalysis and a 24-hour urine sample for evaluation of renal involvement, protein, creatinine, citrate. Abdominal X-ray data was collected from medical records.

The diagnosis of RTA was considered in all participants who had metabolic acidosis with normal serum anion gap and positive urinary anion gap.

For the determination of complete or incomplete ATR, an evaluation of the urinary pH of the last three urine analysis recorded in the patient's chart was performed. Patients who had a urinary pH persistently greater than 5.5; regardless of blood pH and in the absence of urinary infection, were submitted to the urine acidification test with fludrocortisone and furosemide. These patients collected on the test's date urine analysis and alkaline reserve and then received 1 mg of fludrocortisone and 40 mg of furosemide. Urine samples were obtained after 2 hours and submitted to pH test with dipstick. Patients who had acidified urine were referred for a new alkaline reserve collection and the test ended. Patients who did not acidify their urine within 2 hours underwent a new urine sample collection and alkaline reserve 4 and 6 hours after medication administration. As soon as the urine sample was acidic, the test was terminated. Patients who did not acidify their urine 6 hours after taking the medication also had their test finished.

The diagnosis of complete distal RTA was considered in patients who had persistent urinary pH above 5.5 and serum pH below 7.35. Incomplete distal

RTA was considered in those patients with urinary pH persistently above 5.5, serum pH greater than or equal to 7.35 and who did not acidify the urine.

Statistical analysis was performed using SPSS 20.0 software. Normal distribution was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation and categorical variables were described as number and frequency. To analyze the association between renal tubular acidosis and hypocitraturia, the chi-square test was performed. The accuracy of the test was calculated.

All participants signed a written informed consent, and the present study was approved by the Ethics Committees of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre – UFCSPA (# 4.546.427) and Santa Casa de Misericórdia of Porto Alegre Hospital Complex– ISCMPA (# 5.062.089)

#### Results:

Initially, 45 patients were included. Subsequently, three were excluded for withdrawing the informed consent. Six patient's data were incomplete due to death (3) and for not performed all the tests (3) during the study period.

Demographic data are described in Table 1. Most participants included in the study were female, with a median age of 61.73 years, white ethnicity, low education and family income of up to 2 minimum wages.

The clinical and immunological data are shown in Table 2. The median delay in the diagnosis of the study participants was 4.5 years. Most participants had positive ANA and anti-RO (SSA). The 4 participants included in the study with anti-RO (SSA) negative, had positive minor salivary gland biopsy (Focal Score  $\geq 1$ )<sup>25</sup> for SD.

Table 3 summarizes the analysis of data from the evaluation of renal impairment. Twenty-eight participants underwent the urine acidification test with fludrocortisone and furosemide.

Two participants had metabolic acidosis on blood gas analysis, with normal serum anion gap and positive urinary anion gap (both did not acidify the urine) and were diagnosed with complete renal tubular acidosis. The prevalence of RTA in this population was 4.88% (2/42).

The association of hypocitraturia with RTA was statistically significant ( $p < 0.012$ ). Hypocitraturia showed 100% sensitivity and 91.2% specificity. The

accuracy of the method was 91.7%, the positive predictive value (PPV) was 40% and the negative predictive value (NPV) was 100%.

None of the participants had hypokalemia and the median urinary pH was 6.00 (IQR 5.50 – 6.50). Urinary citrate had an average of 1009.77 with a standard deviation of  $\pm 594.05$  mg/24h.

Six patients had proteinuria greater than 0.5g/24h and the data of these patients regarding creatinine, urea, blood gases, electrolytes, urinary pH and citrate and protein in 24h urine are shown in Table 4.

Of the six individuals highlighted, it is noted that only one of them had acidic urinary pH and that half of them had serum potassium, although normal, closer to the lower limit of normality. One patient had high serum potassium and the glomerular filtration rate below 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Patient number 7 was diagnosed with complete renal tubular acidosis.

Five individuals had low 24-hour urinary citrate (less than 320 mg/24h) and their data are described in Table 5.

Patients number 7, 17 and 41 had acidosis. Patients 7 and 41 had normal bicarbonate and elevated pCO<sub>2</sub>, presenting a mixed acidosis. Patient 17 already had urinary pH lower than 5.5, while patient 41 had urinary pH greater than 5.5. The glomerular filtration rate of the studied population was reduced in 6/39 patients (15.79%).

The evaluation of the immunological data showed that patient 7 had positive ANA, anti-Ro/SSA and anti-La/SSB, negative rheumatoid factor and increased gammaglobulinemia. Patient 41 had positive ANA, rheumatoid factor and anti-Ro/SSA, negative anti-La/SSB and normal gammaglobulinemia.

Nephrolithiasis was presented in 2 of 25 patients (4.8%) in the abdominal X-ray. One of them had RTA. None had nephrocalcinosis.

#### Discussion:

This study found a prevalence of complete distal RTA of 4.88%. These two patients had low urinary citrate. A study conducted in Norway found a prevalence of 11.3% (7/62) of patients with RTA, with 6.5% (4/62) having complete distal RTA and 4.8% (3/62) having RTA incomplete distal<sup>18</sup>. Other study with 715 patients with SD, the prevalence of total renal involvement was

4.9% and 1.8% of TIN<sup>26</sup>. In this study, patients were not subdivided as to the possibility of complete and incomplete distal RTA, nor was citraturia evaluated.

A study carried out in Holland with 57 patients evaluated the prevalence of complete and incomplete RTA and found a prevalence of 3 (5%) patients with complete distal RTA and 14 (25%) with incomplete distal RTA<sup>13</sup>.

The prevalence of renal involvement, especially RTA, is higher in the Asian population. A study conducted in India found 19.66% (35/178) patients with renal involvement, 71.42% (25/35) with complete distal RTA and 11.42% (4/35) with incomplete distal RTA<sup>16</sup>. A Chinese study with 130 SD patients showed an 73.1% incidence of RTA, 66 with complete distal RTA and 25 with incomplete distal RTA<sup>23</sup>. Other Chinese study that included 573 patients with SD the frequency of renal involvement was 33.5% (n = 192), 16.7% (n = 96) with RTA<sup>28</sup>.

In our study, low urinary citrate was present in 12.19% (5/41) of the included patients, two of them had complete RTA. In the literature, we found reports of patients with SD renal tubular acidosis and hypocitraturia<sup>28-31</sup>. Data from Norway showed low levels of urinary citrate in 25.8% (16/62) patients with SD. All seven patients with RTA had hypocitraturia, demonstrating a sensitivity of 100%, specificity of 83.6%, a PPV of 43.8% and a NPV of 100%<sup>18</sup>, data very similar to those found in the present study.

Our data, together with data from the literature, point to the possibility that urinary citrate can be used as an early biomarker of RTA in patients with SD. It is a method with high sensitivity and negative predictive value. In our study, the calculated accuracy for hypocitraturia was 91.7%. The absence of hypocitraturia can be considered to rule out the diagnosis of RTA, as a highly sensitive test is very useful for clinicians when the test result is negative.

The presence of nephrolithiasis in this study was 4.8%, which is lower than that observed in other studies, especially in the Asian population, where the rates of nephrolithiasis range from 8.57 to 33%<sup>14,16, 32, 33</sup>.

Our study chose to perform the urine acidification test with furosemide and hydrocortisone because it is easier to perform and better tolerated by patients. A similar effectiveness rates was demonstrated comparing the acidification test between ammonium hydrochloride (gold standard) and furosemide plus

fludrocortisone test<sup>34</sup>. Other studies showed sensitivity ranging from 65% to 77% and specificity ranging from 68 to 85%.<sup>13,35</sup>

The sociodemographic characteristics of the population in this study are quite similar to other studies<sup>10</sup>, specially a Brazilian study<sup>9</sup>: the majority are women, in their fifth decade of life, white and with familial low-income. However, Asian population differs slightly in the average age of involvement around the third to fourth decades of life<sup>16,23</sup>.

The median time delay in diagnosis of 4.5 years in our study is similar to studies with populations from developing countries<sup>16,20,23</sup>.

Our study chose to classify patients with SD only by the *American College of Rheumatology – European Alliance of Associations for Rheumatology* (ACR-EULAR) 2016 criteria<sup>24</sup>, while most studies classified their patients by the *American – European Consensus Group* (AECG) 2002<sup>25</sup> and/or ACR-EULAR 2016 criteria. We choose these criteria for convenience since all patients in the outpatient clinic were already classified according to the ACR-EULAR 2016 criteria.

This study is one of the few prospective studies that evaluated the presence of RTA in patients with SD. We also point out that all acidification tests were conducted by a single person in order to minimize errors and biases in the execution. All laboratory tests were standardized. The studied sample included all patients followed up at the outpatient clinic who accepted to participate.

The study limitations may be the small sample, although the disease is rare, multicenter studies are needed to obtain larger samples. The study also only included patients from a single rheumatology center, which reduces the external validity of our data. The small number of patients with RTA may be a limiting factor in the analysis of hypocitraturia but it was presented in both patients with RTA.

The protocol of this study did not foresee the performance of renal biopsy for diagnostic. One of the patients had proteinuria greater than 2g/24h. This patient had poor control of diabetes and high blood pressure. Proteinuria, in this case, may have another etiology and the patient was referred for evaluation of glomerulopathy.

#### Conclusion:

Our sample of Sjögren's Disease patients was majority women, in their fifth decade of life, white and with familial low-income. In the evaluation of renal impairment, one patient had chronic kidney failure and five patients had proteinuria greater than 0.5g/24h. The prevalence of RTA was 4.88%. Hypocitraturia showed a high sensitivity for the diagnosis of RTA with an accuracy of 91.7%.

#### List of abbreviations:

DS – Sjögren's Disease

SS – Sjogren's Syndrome

TIN – Tubulointerstitial nephritis

RTA – Renal Tubular Acidosis

pH – potential of hydrogen

SSB – Sjögren Syndrome B

IgG – Immunoglobulin G

ACR – American College of Rheumatology

EULAR – European League Against Rheumatism

ANA – Anti-nuclear factor

SSA – Sjögren Syndrome A

HIV – Human Immunodeficiency Virus

RX - X-Ray

SPSS – Statistical Package for Social Science

UFCSPA – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

ISCMPA – Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

IQR - Interquartile Range

HCO<sub>3</sub> - Serum bicarbonate

PPV - Positive Predictive Value

VPN - Negative Predictive Value

GFR - Glomerular filtration rate

CKD EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

pCO<sub>2</sub> – partial pressure of carbon dioxide

## References:

1. Baer AN, Hammitt KM. Sjögren's Disease, Not Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2021. 10.1002/art.41676
2. Vivino F. Sjögren's Syndrome: Clinical aspects. *Clin. Immunol.* 2016; doi 10.1016/j.clim.2017.04.005.
3. Thorne I, Sutcliff N. Sjögren syndrome. *Br. J. Hosp. Med.* 2017;78: 438-442.
4. Ramos-Casals M, Brito-Zéron P, Almirall AS, Bosch X. Primary Sjögren Syndrome. *BMJ.* 2012; doi 0.1136/bmj.e3821.
5. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, Silvis K, Theander AT, Ramos-Casals M. Sjögren Syndrome. *Nat. Rev.* 2016; doi:10.1038/nrdp.2016.47.
6. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren Syndrome: a Community-based study of prevalence and impact. *Rheumatology.* 1998; 37: 1069-1076.
7. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveill JD, Stone JH. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States. *Arthritis Rheum.* 2008; doi 10.1002/art.23177.
8. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Boostma H, Bowman SJ, Döner T, Gottenberg JE, Mariette X, Theander E, Bombardieri S, De Vita S, Mandl T, Ng WF, Kruize A, Tzioufas A, Vitali C. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonar and renal involvements. *Rheumatology.* 2015; doi:10.1093/rheumatology/kev200.
9. Valim V, Zandonade E, Pereira AM, Filho OHB, Serrano EV, Musso C, Giovelli RA, Ciconelli RM. Primary Sjögren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. *Rev. Bras. Reumatol.* 2013; 53: 24-34.
10. Radhakrishnan J. Kidney disease in primary Sjögren's disease. Up To Date. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/kidney-disease-in-primary-sjogrens-disease?search=kidney%20disease%20in%20primary%20sjogren%27s>

- %20disease&ssourc=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1. Access in July, 17, 2023.
11. Trevisani VFM, Pugliesi A, Pasoto SG, Lopes MLL, Guedes LKN, Miyamoto ST, Fernandes MLMS, Fialho SCMS, Pinheiro CA, Santos LC, Appenzeller S, Fidelix T, Ribeiro SLE, Brito DCSE, Liborio-Kimura TN, Santos MCLFS, Cantali DU, Gennari JD, Civile VT, Pinto ACPN, Rocha-Filho CR, Oliveira FR, Rocha AP, Valim V. Recommendations for evaluation and diagnosis of extra-glandular manifestations of primary Sjögren syndrome: results of an epidemiologic systematic review/ meta-analysis and a consensus guideline from the Brazilian Society of Rheumatology (articular, pulmonar and renal). *Adv. Rheumatol.* 2022; doi 10.1186/s42358-022-00248-1.
  12. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat. Rev.* 2016; doi 10.1038/nrneph.2015.174.
  13. Both T, Hoorn EJ, Zietse R, van Laar JAM, Dalm VASH, Brkic Z, Vesnel MA, van Hagen PM, van Daele PLA. Prevalence of distal renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology.* 2014; doi:10.1093/rheumatology/keu401.
  14. Moutsopoulos HM, Cledes J, Skopouli FN, Elisaf M, Youinou P. Nephrocalcinosis in Sjögren's Syndrome: a late sequela of renal tubular acidosis, *J. Intern, Med.* 1991; 230: 187-191.
  15. Goules AV, Geeta D, Arend LJ, Baer AN. Renal Involvement in primary Sjögren's Syndrome: natural history and treatment outcome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37 (s118): s123-s132.
  16. Jain A, Srinivas BH, Emmanuel D, Jain VK, Parameshwaran S, Negi VS. Renal Involvement in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Rheumatol. Int.* 2018; doi /10.1007/s00296-018-4118-x.
  17. Erksso P, Denneberg T, Larsson L, Lindström F. Biochemical Markers of Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1995; 29: 383 – 392.
  18. Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, Hammerstrom J, Jorstad S. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Q. J. Med.* 2000; 93: 297-304.

19. Ramponi G, Folci M, Badalamenti S, Angelini C, Brunetta E. Biomarkers and Diagnostic Testing for Renal Disease in Sjögren's Syndrome. *Front. Immunol.* 2020; doi: 10.3389/fimmu.2020.562101.
20. Luo J, Xu S, Lv Y, Huang X, Zhang H, Zhu X, Wang X. Clinical Features and potential relevant factors of renal involvement in primary Sjögren's syndrome. 2018; doi 10.1111/1756-185X.13429.
21. Luo J, Huo YW, Wang JW, Guo H. High-Risk Indications of Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: a Clinical Study of 1002 Cases. *J. Immunol Res.* 2019; doi 10.1155/2019/3952392.
22. Zhang Y, Qiao L, Zhang L, Li Q, Yang P, Kong X, Duan X, Zhang M, Li X, Wang Y, Xu J, Wang Y, Hsieh E, Zhang J, Xu D, Li M, Zeng X. Renal tubular acidosis and associated factors in patients with primary Sjögren's syndrome: a registry-based study. *Clin. Rheumatol.* 2023; 10.1007/s10067-022-06426-2.
23. Ren h, Wang WM, Chen XN, Zhang W, Pan XX, Wang XL, Lin Y, Zhang S, Chen N. Renal Involvement and Follow-up of 130 Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 278-284.
24. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X. 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome; A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017; doi:10.1002/art.39859.
25. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carson SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis.* 2002 Jun;61:554-8.
26. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Bronw RM, Morgan P, Bombardieri S, Ng WF, Tzioufas AG, Vitali C, Shirlaw P, Haacke E, Costa S, Bootsma H, Devauchelle-Pensec V, Radstake TR, Mariette X, Richards A, Stack R, Bowman SJ, Barone F. Standardization of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 10.1136/annrheumdis-2016-210448

27. Goules AV, Tatouli IP, Mousopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically Significant Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013; doi 10.1002/art.38100.
28. Lin DF, Yan SM, Zhao Y, Zhang W, Li MT, Zeng XF, Zhang FC, Dong Y. Clinical and prognostic characteristics of 537 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin. Med. J.* 2010; 22: 3252-3257.
29. Ilzkovitz M, Kayembe EE, Geers C, Pozdzik A. Kidney Stones, Proteinuria and Renal Tubular Metabolic Acidosis: What is the Link?. *Healthcare.* 2022; doi 10.3390/healthcare10050836
30. Martín JAL, Castro SN, García JRR, Díez AB, Rosado F, Martín MG. Litiasis Urinaria Múltiple Y Nefrocalcinosis Secundaria a Síndrome de Sjögren Primario. *Actas Urol. Esp.* 2022; 26 (3): 235-238.
31. Aguilera SLR, Valdivieso A. Acidosis tubular renal distal y litiasis renal em tres casos de síndrome de Sjögren primario. *Rev. Med. Chil.* 1996; 124 (12): 1467-1475.
32. Avila DF, Caselles AV, Diz O. Acidosis tubular renal como presentación clínica de Síndrome de Sjögren: reporte de caso. *Rev. Argent. Reumatol.* 2019; 30 (2).
33. Sandhya P. Comprehensive analysis of clinical and laboratory features of 440 published cases of Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis. *Int. J. Rheuma. Dis.* 2023; doi: 10.1111/1756-185X.14483
34. Fujisawa Y, Mizushima I, Sizuki Y, Kawano M. Nephrolithiasis and/or nephrocalcinosis is significantly related to renal dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Mod. Rheumatol.* 2023; doi: 10.1093/mr/road023
35. Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney Int.* 2007; doi 10.1038/sj.ki.5002220.
36. Dhayat NA, Gradwell MW, Pathare G, Anderegg M, Schneider L, Luethi D, Mattmann C, Moe OE, Bogth B, Fuster DG. Furosemide/Fludrocortisone Test and Clinical Parameters to Diagnose Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis in Kidney Stone Formers. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; doi: 10.2215/CJN.0132021

Tables:

Table 1 - Demographic data of the study population

		<b>Average</b>	<b>Median</b>	<b>IQR<sup>‡</sup></b>	
<b>Age* (n = 42)</b>		59.99	61.73	52.50	–
				69.07	
<b>Sex (n = 42)</b>		<b>n</b>		<b>%</b>	
	<b>Female</b>	40		95.2	
	<b>Male</b>	2		4.8	
<b>Ethnicity (n = 40)</b>	<b>White</b>	32		76.2	
	<b>Brown</b>	6		14.3	
	<b>Black</b>	2		4.8	
<b>Education (n = 36)</b>	<b>Elementary</b>	25		59.5	
	<b>High school</b>	8		19.1	
	<b>College</b>	3		7.2	
<b>Occupation (n= 41)</b>	<b>Hired</b>	10		23.8	
	<b>Self-employed</b>	10		23.8	
	<b>Retired</b>	13		31.0	
	<b>Housewife</b>	7		16.7	
	<b>Student</b>	1		2.4	
<b>Origin (n = 42)</b>	<b>Capital and metropolitan region</b>	32		76.2	
	<b>Countryside</b>	10		23.8	
<b>Family Income<sup>±</sup> (n = 35)</b>	<b>&lt; 1</b>	2		4.8	
	<b>1 A 2</b>	24		57.1	
	<b>2 A 3</b>	3		7.1	
	<b>3 A 4</b>	3		7.1	
	<b>&gt; 4</b>	3		7.1	

\* in years

‡Interquartile range

±in minimum wages

Table 2 - Clinical and immunological data

<b>Diagnosis Delay Time* (n = 40)</b>	<b>Median</b>	<b>IQR<sup>‡</sup></b>	
	4.5	1.50	–
		9.50	
<b>ANA (n = 41)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Positive</b>	37	88.1	
<b>Rheumathoid Factor</b>	<b>Positive</b>	19	45.2
<b>ANTI-RO (SSA) (n = 41)</b>	<b>Positive</b>	37	90.3
<b>ANTI-LA (SSB) (n = 40)</b>	<b>Positive</b>	14	33.3

\*in years

‡ Interquartile range

Table 3 - Renal involvement evaluation data

<b>Serum Potassium</b> (mEq/L) (n=40)		<b>Average</b>	<b>Standart Deviation (SD)</b>
		4.5	0.60
<b>Venous</b>	<b>pH</b>	7.37	0.04
<b>Gasometry (n=35)</b>	<b>HCO<sub>3</sub></b>	26.29	2.5
	<b>Alkaline Reserve</b>	30.82	3.37
<b>Urinary Citrate in 24 hours</b> (mg/24 hours) (n =36)		1009.77	594.05
<b>Urine Analisis pH</b> (n=40)		<b>Median</b>	<b>IQR*</b>
		6.00	5.50 – 6.50
<b>24h Protein (g/dL)</b> (n=40)		0.18	0.09 – 0.31
<b>Glomerular Filtration Rate</b> (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) (n = 36)		101.0	94.00 – 109.00

\*Interquartile range

Table 4 - Data related to the analysis of patients with Proteinuria &gt; 0.5g/24h

Patient n.	Creatinine (mg/dL)	Glomerular Rate (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Filtration (GFR)*		Serum Potassium (mEq/L)	Urinary pH	Urinary Citrate (mg/24h)	Urinary Protein (g/24h)
			pH	HCO <sub>3</sub>				
07	1.05	103	7.28	22.4	3.7	7.00	36.00	0.58
14	0.65	105	7.38	28.4	3.7	6.00	1794.20	2.75
21	1.14	68	7.38	31.5	4.2	5.50	1225.30	0.59
29	0.55	118	7.34	25.5	3.7	6.00	423.00	2.54
34	0.54	105	7.35	22.4	4.3	6.00	1003.70	0.53
42	1.59	36	7.31	25.0	6.1	5.50	954.00	1.08

\*GFR estimated using the CKD EPI formula

Table 5 - Data related to patients with hypocitraturia

Patient n.	Creatinine (mg/dL)	Potássio sérico (mEq/L)	Gasometry		pH urinário	Urinary citrate (mg/24h)	Urinary protein (g/24h)	Urinary creatinine (g/24h)	Glomerular Filtration Rate (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )
			pH	HCO <sub>3</sub>					
07	1.05	3.7	7.28	22.40	7.00	36.00	0.58	0.80	103
09	0.71	5.3	7.36	26.80	5.50	112.70	0.06	0.80	103
12	0.89	4.2	7.40	29.30	5.00	194.20	0.18	0.80	91
17	0.72	4.6	7.32	29.90	5.50	60.20	0.23	0.87	101
41	0.68	4.8	7.33	25.30	6.50	161.64	0.09	1.34	121

#### Statements:

This study was approved by the Ethics Committees of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) (number 4.456.427) and Santa Casa de Misericórdia of Porto Alegre Hospital Complex (number 5.062.089)

#### Consent for publication:

The authors assure that all the data presented here have not been published in other journals and this article has not been submitted to any other journal. We give our consent for publication of this manuscript.

#### Availability of data and materials:

The datasets used and/or analyzed during the present study are available in the supplemental material of this article.

#### Interest conflicts:

RC has no conflicts of interest for this article

EK has no conflicts of interest for this article

MLLL has no conflicts of interest for this article

JCG has no conflicts of interest for this article

PEV has no conflicts of interest for this article

Financing:

This study was funded entirely by the authors. The patients included in this article come from the Santa Casa de Misericordia of Porto Alegre Hospital Complex, BRAZIL.

Author contributions:

RC carried out data collection, urine acidification test, interpretation of results and writing of this manuscript.

EK guided the formulation of the methodology, performed the statistical analysis regarding the glomerular filtration rate and reviewed the interpretation of results, discussion and final writing of this manuscript.

MLLL guided the formulation of the methodology and revised the interpretation of results, discussion and final writing of this manuscript.

JCG advised on formulating the methodology and revised the final writing of this manuscript.

PEV helped with data collection and database and revised the final writing of this manuscript.

Acknowledgments:

To the Graduate Program in Pathology of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), for the opportunity to perform a master course that resulted in this article. Thanks to the patients for participate in this study.

## 5. CONCLUSÕES

Nosso trabalho avaliou o acometimento renal na DS na população estudada, tendo encontrado uma prevalência de ATR de 4,88%. Além disso, cinco pacientes apresentavam proteinúria maior que 0,5g/24h e uma destas pacientes apresentava também ATR. Uma paciente apresentava insuficiência renal crônica. Houve uma associação estatisticamente significativa entre a hipocitratúria e o diagnóstico de acidose tubular renal em pacientes com Doença de Sjogren. A avaliação da acurácia da hipocitratúria como biomarcador preditor de ATR, demonstrou que o método é altamente sensível e que pode ser útil na prática clínica, uma vez que um método sensível e de alto valor preditivo negativo é de grande valor para excluir o diagnóstico.

O estudo ainda demonstrou que as características sociodemográficas da população estudada são semelhantes ao de outras populações com DS, sobretudo daquelas de países em desenvolvimento.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Sjögren é uma doença rara, com baixa incidência na população geral, o que torna difícil recrutar muitos pacientes em um estudo unicêntrico, mesmo incluindo todos os pacientes do ambulatório. No entanto, foi importante conhecer a prevalência de pacientes com diagnóstico de ATR. Mesmo com o número limitado de pacientes foi possível detectar uma alta acurácia diagnóstica da hipocitraturia para o diagnóstico de ATR.

O resultado obtido é bastante promissor e reacende debate sobre o uso de biomarcadores precoces de acometimento renal na Doença de Sjögren. Há muitos poucos dados na literatura sobre o uso do citrato urinário como detector precoce. O citrato é um biomarcador de baixo custo e de fácil acesso de um modo geral, o que o habilita a ser um biomarcador de uso em larga escala. Embora nosso estudo não seja definitivo, ele aponta para a possibilidade de uso do citrato urinário na investigação de acidose tubular renal nos pacientes com Doença de Sjögren. Dessa forma, nosso trabalho contribui ao instigar novas pesquisas nessa área.



Continuação do Parecer: 4.545.427

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Pesquisadora descreve os riscos desta forma: Como se trata de estudo que envolve a coleta de dados em prontuário médico e com pacientes, será obtido o consentimento livre e informado de todos os participantes, registrado através de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Tendo em vista que os pacientes serão submetidos à entrevista clínica, bem como a realização de exames, o presente projeto apresenta risco mínimo/ moderado. Para a sua minimização, será realizado esclarecimento de tais riscos ao participante, dando-lhe a opção de participar ou não do estudo. Salienta-se que todos os exames que serão solicitados já fazem parte da rotina de acompanhamento dos pacientes com síndrome de Sjögren primária. Também serão tomadas todas as medidas sanitárias necessárias e obrigatórias à realização dos exames laboratoriais/radiológicos propostos por este projeto. Os participantes também serão esclarecidos de que poderão retirar

seu consentimento para a participação no estudo a qualquer tempo.

**Benefícios:** Diretamente, o estudo contribuirá para o diagnóstico de acometimento renal da síndrome de Sjögren primária podendo assim se iniciar tratamento adequado a tal manifestação. Indiretamente, este estudo contribuirá para melhorar o conhecimento médico

na área, permitindo que pacientes possam ser prontamente diagnosticados e tratados.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os pesquisadores anexaram folha de rosto com todas as assinaturas necessárias.

O TCLE foi revisado e inclui dados para que o participante possam contatar os pesquisadores e o CEP da UFCSPA e as providências e cautelas para evitar reações adversas foram incluídas, assim como questões relativas à assistência, ressarcimento, indenização em caso de eventos adversos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação obrigatório foram anexados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências apontadas pelo parecer anterior foram atendidas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua Sarmento Lette, 245  
 Bairro: Sarmento CEP: 90.050-170  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3303-8804 E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.545.427

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1862804.pdf	04/01/2021 21:10:41		Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA_AO_PARECER.pdf	04/01/2021 21:08:07	RAFAEL CORADIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HIPOCITRATURIA_VERSAO_2.pdf	04/01/2021 21:07:14	RAFAEL CORADIN	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_ASSINADA.pdf	04/01/2021 21:06:43	RAFAEL CORADIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_HIPOCITRATURIA_COMO_BIOMARCADOR_DE_NEFRITE_TUBULO_INTESTICIAL_EM_PACIENTES_COM_SINDROME_DE_SJOGREN_PRIMA	15/11/2020 21:04:24	RAFAEL CORADIN	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_DE_UTILIZACAO_DE_DADOS_HIPOCITRATURIA.pdf	15/11/2020 21:02:31	RAFAEL CORADIN	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_DE_ENTREGA_DE_RELATORIO_HIPOCITRATURIA.pdf	15/11/2020 21:01:53	RAFAEL CORADIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HIPOCITRATURIA.pdf	15/11/2020 21:00:31	RAFAEL CORADIN	Aceito
Declaração de concordância	TERMO_DE_ANUENCIA_HIPOCITRATURIA.pdf	15/11/2020 21:00:09	RAFAEL CORADIN	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 18 de Fevereiro de 2021

Assinado por:  
Fernanda Bordignon Nunes  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmiento Lette, 245  
Bairro: Sarmiento CEP: 90.050-170  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3303-8804 E-mail: cep@ufcspa.edu.br

## 7.2. Parecer do Comitê de Ética da ISCMPA

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Hipocitraturia como biomarcador preditor de nefrite tubulo-intersticial em pacientes com síndrome de sjögren primária

**Pesquisador:** ELIZETE KEITEL

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 40107420.7.3001.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.062.089

**Apresentação do Projeto:**

A Síndrome de Sjögren primária é uma doença inflamatória autoimune que afeta prioritariamente glândulas exócrinas, mas qualquer célula epitelial do organismo. As manifestações clínicas mais evidentes são os sintomas relacionados à secura: xerostomia e xeroftalmia, porém sintomas constitucionais e sistêmicos podem estar presentes como artralgia, artrite, fadiga, sintomas respiratórios, relacionados ao sistema nervoso central e periférico e sintomas renais como acidose tubular renal e nefrite túbulointersticial. Este estudo pretende determinar se a presença de hipocitraturia em urina de 24 horas de pacientes diagnosticados com síndrome de Sjögren primária pode determinar a presença de lesão renal pela doença. Para tanto, será realizada revisão de prontuário e coleta de dados de exames laboratoriais a fim de determinar a correlação entre a baixa concentração de citrato na urina e a presença de acidose tubular renal distal. Os pacientes que apresentarem pH urinário maior que 5,5 serão submetidos ao teste de acidificação de urina com a ingestão de fludrocortisona e furosemida. Também serão coletados dados sociodemográficos, e relativos à doença para análise e correlação. Serão calculados a sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da citraturia tendo como referência o teste de acidificação com furosemida e fludrocortisona. Será aplicado o teste de correlação da positividade dos autoanticorpos anti-SSA e anti-SSB com a presença de nefrite túbulo-intersticial e serão considerados significativos valores de  $p < 0,05$ .

**Endereço:** R. Prof. Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.062.089

**Objetivo da Pesquisa:**

objetivo geral:

Avaliar a presença de hipocitratúria na urina de 24h de pacientes com Síndrome de Sjögren primária como preditor de nefrite túbulo-intersticial.

3.2 objetivos específicos:

- Avaliar a correlação entre a positividade dos autoanticorpos anti-SSA e anti-SSB com a presença de acidose tubular renal;
- Determinar o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da presença de hipocitratúria e acidose tubular renal do tipo I;
- Avaliar a capacidade acidificação renal através do teste com o uso de fludrocortisona e/ou furosemida.
- Determinar o perfil sociodemográfico da população estudada;
- Avaliar as alterações renais presentes na população estudada;
- Determinar a prevalência e o tipo de acometimento renal na população estudada;

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos para o paciente serão mínimos a moderados. Os pacientes participarão de forma anônima, e todas as medidas necessárias à segurança do participante na coleta dos exames serão adotadas. Os riscos associados ao uso dos medicamentos serão: em relação a furosemida, aumento da produção de urina nas horas seguintes e da fludrocortisona: aumento da pressão sanguínea, dor de cabeça, diarreia. Os benefícios aos participantes são diretos e indiretos. Diretamente, o estudo contribuirá para o diagnóstico de acometimento renal da síndrome de Sjögren primária podendo assim se iniciar tratamento adequado a tal manifestação. Indiretamente, este estudo contribuirá para melhorar o conhecimento médico na área, permitindo que pacientes possam ser prontamente diagnosticados e tratados. A não aceitação deste termo, não irá, de forma alguma influenciar ou alterar o seu tratamento e nem o seu relacionamento com a equipe médica e de apoio.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa deverá ser conduzida com atenção em relações aos riscos descritos, assim como atenção para a comunicação efetiva entre as equipes multiprofissionais para não causar transtornos para os pacientes em acompanhamento. Deve ser divulgado e seguido corretamente o fluxo proposto de inclusão e atendimento aos participantes.

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
 Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.062.089

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos apresentados e adequados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	DECLARACAO_DE_UTILIZACAO_DE_DADOS_DE_PRONTUARIOS_HIPOCITRATURIA.pdf	15/08/2021 11:35:12	RAFAEL CORADIN	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_ONUS_A_INSTITUICAO_HIPOCITRATURIA.pdf	15/08/2021 11:33:07	RAFAEL CORADIN	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_CONFIDENCIALIDADE_DO_SUJEITO_NO_ESTUDO_HIPOCITRATURIA.pdf	15/08/2021 11:32:35	RAFAEL CORADIN	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_INSCRICAO_DE_PROJETOS_DE_PESQUISA_HIPOCITRATURIA.pdf	15/08/2021 11:32:03	RAFAEL CORADIN	Aceito
Outros	PROJETO_HIPOCITRATURIA_COMO_BIOMARCADOR_DE_NEFRITE_TUBULO_INTESTICIAL_EM_PACIENTES_CO	15/08/2021 11:28:46	RAFAEL CORADIN	Aceito

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
 Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 5.062.089

Outros	DROME_DE_SJOGREN_PRIMARIA_S C.pdf	15/08/2021 11:28:46	RAFAEL CORADIN	Aceito
Outros	TCLE_HIPOCITRATURIA_STA_CASA.p df	15/08/2021 11:27:26	RAFAEL CORADIN	Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA_AO_PARECE R.pdf	04/01/2021 21:08:07	RAFAEL CORADIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HIPOCITRATURIA_VERSAO_2. pdf	04/01/2021 21:07:14	RAFAEL CORADIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_HIPOCITRATURIA_COMO_BIOMARCADOR_DE_NEFRITE_TUBULO_INTESTICIAL_EM_PACIENTES_COM_SINDROME_DE_SJOGREN_PRIMA	15/11/2020 21:04:24	RAFAEL CORADIN	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_DE_UTILIZACAO_DE_DADOS_HIPOCITRATURIA.pdf	15/11/2020 21:02:31	RAFAEL CORADIN	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_DE_ENTREGA_DE_RELATORIO_HIPOCITRATURIA.pdf	15/11/2020 21:01:53	RAFAEL CORADIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HIPOCITRATURIA.pdf	15/11/2020 21:00:31	RAFAEL CORADIN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 26 de Outubro de 2021

Assinado por:

Claudio Marcel Berdún Stadnik  
(Coordenador(a))

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
 Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br