

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DE PINHEIRO
CURSO DE MEDICINA

GUILHERME FERREIRA DA ROCHA FREITAS

**SÍNDROME DE SJÖGREN: novos conceitos e perspectivas, uma revisão de
literatura**

Pinheiro
2024

GUILHERME FERREIRA DA ROCHA FREITAS

**SÍNDROME DE SJÖGREN: novos conceitos e perspectivas, uma revisão de
literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Federal do Maranhão como
requisito para obtenção do grau de Médico.

Orientador: Prof. Dr. Raimundo Nonato
Martins Fonseca

Pinheiro

2024

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Freitas, Guilherme Ferreira da Rocha.
Síndrome de Sjögren : Novos Conceitos e Perspectivas,
Uma Revisão de Literatura / Guilherme Ferreira da Rocha
Freitas. - 2024.
34 f.

Orientador(a): Raimundo Nonato Martins Fonseca.
Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,
Pinheiro, 2024.

1. Síndrome de Sjögren. 2. Síndrome Sicca. 3.
Xeroftalmia. 4. Biomarcadores. 5. Tratamento. I.
Fonseca, Raimundo Nonato Martins. II. Título.

GUILHERME FERREIRA DA ROCHA FREITAS

**SÍNDROME DE SJÖGREN: novos conceitos e perspectivas, uma revisão de
literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Federal do Maranhão como
parte dos requisitos para obtenção do grau
de Médico.

Aprovada em 16 / 07 / 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Raimundo Nonato Martins Fonseca (orientador)

Doutor em Biotecnologia em Saúde
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Me. João de Deus Cabral Júnior

Mestre em Psicologia Social
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Amanda Namíbia Pereira Pasklan

Doutora em Saúde Coletiva
Universidade Federal do Maranhão

Dra. Priscilla Medeiros de Lima

Hospital Regional da Baixada Maranhense Dr. Jackson Lago

DEDICATÓRIA

Dedico esta monografia a todas as pessoas que me apoiaram e incentivaram ao longo dessa jornada acadêmica e que me moldaram na pessoa que sou hoje.

Primeiramente, agradeço a Deus e a minha família pelo amor, carinho, suporte, atenção e compreensão em todos os momentos. Aos meus pais, que sempre me ensinaram o valor da educação como ferramenta de evolução moral e de caráter, e que me deram todas as oportunidades, dedicaram seu tempo e seu esforço para que eu pudesse chegar onde estou hoje. Em especial ao meu irmão e afilhado, que sempre me inspirou a ser uma pessoa melhor, um exemplo melhor, e me deu forças nos momentos de maior dificuldade.

Agradeço também aos meus amigos, alguns que levo como irmãos, que me acompanharam nessa jornada e me ajudaram a superar os desafios acadêmicos e da vida cotidiana. Em especial, aos amigos que fiz nessa universidade, com quem compartilhei momentos inesquecíveis e aprendizados valiosos. Agradeço por cada conversa, risada, estudo em grupo e por todo o apoio emocional, levarei cada um de vocês em meu coração.

Aos meus professores e orientadores, que sempre foram um farol e que me guiaram durante a elaboração deste trabalho. Agradeço pelo conhecimento compartilhado, pelas correções e direcionamentos preciosos. Agradeço também aos funcionários da Universidade Federal do Maranhão, que sempre estiveram disponíveis para me ajudar em todas as demandas acadêmicas e que sempre me trataram com grande respeito.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

Primeiramente, agradeço aos professores e orientadores, que me guiaram durante todo o processo de pesquisa e escrita, em especial aos professores Raimundo Nonato Martins Fonseca e Sueli de Souza Costa. Que sempre estiveram disponíveis para tirar dúvidas, dar sugestões e corrigir meus erros. Seus conhecimentos e dedicação foram fundamentais para que este trabalho pudesse ser concluído com sucesso.

Aos amigos que me acompanharam durante a graduação, agradeço por compartilharem comigo momentos de estudo, alegria e descontração. Agradeço em especial Andressa Gusmão, Lorena Gonzaga, Maria Clara Naves, Matheus Rosales, Otávio Nasser, Sufia Batista e Vinicius Novaes. Sem o apoio de vocês, certamente a jornada teria sido muito mais difícil e bem menos divertida.

À minha família, é quem mais tenho a agradecer. Mãe agradeço por sempre me apoiar em todas as minhas escolhas, me incentivar a buscar a melhor versão de mim mesmo e ser a rocha que sempre está lá para me apoiar desde que vim ao mundo. Seu amor incondicional é minha maior motivação. Pedro, meu irmão, não posso lhe agradecer o suficiente por ter chegado em minha vida, poucas pessoas tiveram tanto impacto quanto você na minha construção e espero sempre poder ser fonte de inspiração, orgulho e exemplo. A todos os demais familiares, poderia passar páginas descrevendo como seu apoio foi fundamental na minha constituição como pessoa, cito em especial minhas avós, Vilma e Aluzair, e a minha querida dinda, Lucinda, que muito mais que madrinha, também foi mãe, mas não haveriam páginas para tanto neste espaço, a todos vocês, muito obrigado, por tudo.

Por fim, agradeço a todos os pesquisadores cujas obras foram referência para construção desta monografia, foram essenciais para a construção dos resultados apresentados.

“Se queres vencer o mundo inteiro,
vença-te a ti mesmo”

Fiódor Dostoiévski

RESUMO

Introdução: A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença sistêmica inflamatória crônica, de etiologia autoimune, com distribuição mundial, afetando sobretudo as glândulas exócrinas com uma infiltração linfo-plasmocitária e destruição glandular, em especial as lacrimais e salivares, cursando com sintomatologia sicca. Sua prevalência populacional, predominante entre mulheres, torna a síndrome de Sjögren a doença do tecido conjuntivo mais comum. Todavia, é pouco diagnosticada e corretamente tratada. Diante da expressividade epidemiológica dessa comorbidade, é relevante aprofundar os conhecimentos, condutas e conceitos mais atuais acerca da síndrome de Sjögren.

Objetivos: Revisar as principais características no âmbito da síndrome de Sjögren presentes na literatura médica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura narrativa elaborada, via consultas aos bancos de dados SciELO, PubMed e Libgen, sendo consultados artigos entre os anos de 2012 e 2022. **Revisão de literatura:** A SS tem como principais fatores de risco questões genéticas, fatores ambientais, infecções e fatores hormonais, não apresentando relação com fatores geográficos ou raciais. Seus critérios diagnósticos são embasados no consenso entre o American College of Rheumatology (ACR) e a European League Against Rheumatism (ACR – EULAR), sendo seus sintomas mais característicos o ressecamento das mucosas corporais, em especial xerostomia e xeroftalmia. Atualmente, não existe cura para a síndrome de Sjögren e nenhuma farmacoterapia impede a progressão da doença. Nesse sentido, a abordagem terapêutica clássica baseia-se no tratamento sintomático de manifestações glandulares e na supressão imunológica, bem como por condutas não farmacológicas, que visam alívio sintomático e redução das limitações impostas pela doença. **Considerações finais:** Apesar de apresentar prevalência significativa frente à população em geral, e critérios diagnósticos claros, a síndrome de Sjögren ainda carece de novos estudos, sobretudo de autoria nacional, sendo, muitas vezes, desconhecida tanto aos profissionais de saúde, quanto à população como um todo, não raro sendo subdiagnosticada e não tratada, intercorrendo em desfechos complicados e comprometimento significativo na qualidade de vida dos portadores.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren; Síndrome sicca; Xerostomia; Xeroftalmia; Biomarcadores; Tratamento; Prevenção.

ABSTRACT

Introduction: Sjögren's syndrome (SS) is a chronic inflammatory systemic disease, of autoimmune etiology, with worldwide distribution, affecting mainly the exocrine glands with lymphoplasmacytic infiltration and glandular destruction, especially the lacrimal and salivary glands, presenting with sicca symptoms. Its population prevalence, predominantly among women, makes Sjögren's syndrome the most common connective tissue disease. However, it is rarely diagnosed and correctly treated. Given the epidemiological significance of this comorbidity, it is important to deepen the most current knowledge, conduct and concepts about Sjögren's syndrome. **Objectives:** Review the main characteristics of Sjögren's syndrome present in the medical literature. **Methodology:** This is a narrative literature review prepared through consultations with the SciELO, PubMed and Libgen databases, with articles being consulted between the years 2012 and 2022. **Literature review:** SS's main risk factors are genetic issues, environmental factors, infections and hormonal factors, showing no relationship with geographic or racial factors. Its diagnostic criteria are based on the consensus between the American College of Rheumatology (ACR) e a European League Against Rheumatism (ACR – EULAR) consensus, with its most characteristic symptoms being dryness of the body's mucous membranes, especially xerostomia and xerophthalmia. There is currently no cure for Sjögren's syndrome and no pharmacotherapy prevents the disease from progressing. In this sense, the classic therapeutic approach is based on the symptomatic treatment of glandular manifestations and immunological suppression, as well as non-pharmacological approaches, which aim to alleviate symptoms and reduce the limitations imposed by the disease. **Final considerations:** Despite presenting a significant prevalence among the general population, and clear diagnostic criteria, Sjögren's syndrome still requires new studies, especially national ones, and is often unknown to both health professionals and the population as a whole, often being underdiagnosed and untreated, resulting in complicated outcomes and significant impairment in the quality of life of sufferers.

Keywords: Sjögren's syndrome; sicca syndrome; Xerostomia; Xerophthalmia; Biomarkers; Treatment; Prevention.

Lista de ilustrações

1. Quadro 1 – Critérios diagnósticos para síndrome de Sjögren ACR – EULAR.....25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivos gerais	14
2.2 Objetivos específicos	14
3 METODOLOGIA	15
3.1 Delineamento do estudo	15
3.2 Coleta de dados	15
3.3 Comitê de ética e conflito de interesse	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 Diferenciação e prevalência da síndrome de Sjögren	16
4.2 Etiologia e fisiopatologia	16
4.2.1 Idade.....	17
4.2.2 Diferenciação por sexo.....	18
4.2.3 Fatores genéticos e ambientais.....	18
4.3 Sintomatologia da síndrome de Sjögren	19
4.3.1 Manifestações glandulares.....	21
4.3.2 Manifestações extraglandulares.....	21
4.3.3 Relação Sjögren – Linfoma.....	22
4.4 Diagnóstico	23
4.5 Tratamento	27
4.5.1 Tratamento farmacológico.....	27
4.5.2 Tratamento não-farmacológico.....	30
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença sistêmica inflamatória crônica, de etiologia autoimune, com distribuição mundial (Betim et al., 2016). A doença afeta, sobretudo, as glândulas lacrimais e salivares, onde um processo de infiltração linfoplasmocitária desencadeia os sintomas clássicos: xeroftalmia (olhos secos) e xerostomia (boca seca) (Edelstein et al., 2021).

Em associação ao quadro basal da síndrome sicca/seca (xeroftalmia e xerostomia), quadros como ressecamento cutâneo, nasal e da mucosa vaginal estão frequentemente presentes. Além disso, outras condições como dor musculoesquelética e fadiga são sintomas marcadores da doença, estando presentes em grande parte dos pacientes com SS (Romão et al., 2018).

Sua prevalência varia entre 0,05% e 0,4% da população geral (Pache et al., 2017). No Brasil, em estudo populacional, encontrou-se 0,17% (Vasconcelos et al., 2019). Acomete, principalmente, o sexo feminino, com uma prevalência de nove mulheres para cada homem, e idade de estabelecimento dos sintomas em torno dos 45 a 50 anos, sendo um quadro raro entre o perfil etário pediátrico e jovem (Edelstein et al., 2021).

A síndrome de Sjögren pode se apresentar isoladamente (SS primária) ou em associação a outras doenças autoimunes (SS secundária), como artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), polimiosite e doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) (Carvalho et al., 2019). Essas associações com outras patologias e sua prevalência populacional tornam a síndrome de Sjögren a doença do tecido conjuntivo mais comum, todavia, ainda é pouco diagnosticada, uma vez que queixas de secura não são sistematicamente investigadas por médicos (Valim et al., 2013).

O tratamento deve ser apresentado de forma multifatorial e ser feito por equipe multiprofissional, haja vista que essa afecção é um quadro crônico e não apresenta cura, sendo necessárias medidas adicionais além da medicação para otimização do controle da doença (Torres, 2013). A farmacoterapia inclui, segundo Vasconcelos et al. (2019), agentes antimuscarínicos, antimaláricos, anti-inflamatórios esteroidais (AIES), imunomoduladores, imunobiológicos, etc, tendo como foco o controle da resposta inflamatória do sistema imune, reduzindo os sintomas, sempre em associação a mecanismos não medicamentosos.

Dentre as medidas não farmacológicas, de acordo com Carvalho et al. (2019), destaca-se atividade física para melhora da dor, fadiga e qualidade de vida em geral; controle de fatores de risco cardiovasculares; vacinação; orientações gerais para o controle dos sintomas de secura que possam auxiliar na hidratação das mucosas

corporais e boa higienização oral, evitando cáries, aftas, úlceras e infecções relacionadas a fragilidade e secura oral.

Sendo assim, em função da importante prevalência epidemiológica e as diversas limitações impostas pela sintomatologia do quadro, torna-se imperativo aprofundar os conhecimentos quanto à síndrome de Sjögren. Nesse sentido, este trabalho tem como fito revisar as principais características presentes na literatura médica atual no âmbito da síndrome de Sjögren.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Identificar as principais características no âmbito da síndrome de Sjögren presentes na literatura médica.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar o impacto epidemiológico da síndrome de Sjögren na população
- Descrever os possíveis impactos da síndrome de Sjögren fora do espectro glandular
- Analisar o tratamento farmacológico da síndrome de Sjögren
- Analisar a terapêutica não-farmacológicas no tratamento da síndrome de Sjögren

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

O presente estudo se trata de uma revisão de literatura narrativa, cuja finalidade visa abordar o estado da arte pertinente a síndrome de Sjögren

3.2 Coleta de dados

A seleção dos artigos foi feita nas seguintes bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Publicações Médicas (PUBMED) e Web Of Science, sendo consultados artigos entre os anos de 2013 e 2022. Para a composição desta revisão narrativa foi feita a consulta do Descritor em Ciências da Saúde (DeCS) e mediante o cruzamento dos seguintes descritores: (síndrome de Sjögren) OR (síndrome sicca) AND (xerostomia); (síndrome de Sjögren) OR (síndrome sicca) AND (Xeroftalmia); (síndrome de Sjögren) OR (síndrome sicca) AND (Biomarcadores); (síndrome de Sjögren) OR (síndrome sicca) AND (tratamento); (síndrome de Sjögren) OR (síndrome sicca) AND (prevenção) e suas combinações no idioma português e inglês. Após obtenção dos dados, fez-se uma avaliação dos artigos correlacionados com a temática, constituindo um total de 399 artigos.

Após a seleção inicial de referências, foi realizada uma investigação mais aprofundada quanto à relevância e correlação com o tema proposto, por meio de leitura exploratória breve, exclusão de trabalhos duplicados, artigos indisponíveis de forma completa e gratuita, artigos duplicados, artigos publicados em outros idiomas que não o português ou inglês. Ao final do processo, foram selecionadas vinte e duas referências. A seguir, iniciou-se a leitura e interpretação dos dados obtidos, com análise das informações e apuração dos conteúdos pertinentes a serem discutidos no trabalho.

3.3 Comitê de Ética e conflito de interesse

A abordagem do estudo está de acordo com a resolução 466/2012, sendo dispensada a aprovação por comitê de ética em pesquisa, por se tratar de uma revisão de literatura.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Definição e prevalência da síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren pode ser definida como uma doença sistêmica autoimune que afeta principalmente as glândulas exócrinas e em geral apresenta-se com quadro base de ressecamento persistente da boca e dos olhos devido a prejuízo funcional das glândulas salivares e lacrimais (Araújo, Silva e Souza, 2021). Além disso, de 30% – 50% dos pacientes com SS podem apresentar quadro sistêmico acometendo diversos sistemas, como pulmonar, neurológico, articular ou renal (Romão et al., 2018).

São vários os fatores que estão relacionados com a síndrome, dentre eles: fatores genéticos que aumentam a frequência de alelos HLA-B8/DR3; fatores ambientais como infecções pelo vírus Epstein-Barr influenciando na patogênese da SS e fatores hormonais, onde a instabilidade dos hormônios proporciona o desenvolvimento da Síndrome de Sjögren (Cavalcante et al., 2018).

De acordo com Torres (2013), existem duas formas de apresentação bem definidas da doença: a SS primária (quando não existe outra doença autoimune associada ao quadro) e a SS secundária (quando está relacionado a presença de outras doenças autoimunes. Nos quadros de apresentação secundária, o lúpus eritematoso sistêmico apresenta a maior associação com a SS, estando presente entre (15% – 36% dos quadros), seguido por artrite reumatoide (20% – 32%) e esclerose múltipla (11% – 24%) (Stefanski et al., 2017).

Trata-se de uma doença com variabilidade em sua apresentação, o que pode explicar parcialmente os atrasos no diagnóstico desde os sintomas iniciais (Santos et al., 2013). A síndrome de Sjögren é uma doença que pode ser expressa com diferentes graus de exuberâncias em sua manifestação, dependendo das características epidemiológicas, clínicas ou imunológicas específicas e particulares de cada paciente (Araújo, Silva e Souza, 2021).

No Brasil, em estudo populacional, encontrou-se prevalência de 0,17% de quadros de SS (Vasconcelos et al., 2019). Entretanto, estima-se que dois a quatro milhões de pessoas nos Estados Unidos tenham SS, das quais aproximadamente um milhão encontra-se com o diagnóstico estabelecido. A prevalência nos países europeus, por outro lado, varia entre 0,60% e 3,3% (Teixeira, Uzun e Alves, 2014). As semelhanças entre os valores epidemiológicos encontrados reforçam a ideia de Edelstein et al. (2021), ao pontuar que não existe relação estabelecida entre a SS e componentes raciais ou geográficos.

4.2 Etiologia e fisiopatologia

Como é o caso na maioria das desordens autoimunes, a etiologia exata da síndrome de Sjögren é desconhecida (Edelstein et al., 2021).

A fisiopatologia da SS envolve, inicialmente, a mobilização de autoanticorpos produzidos pelas próprias células epiteliais ductais e causam apoptose celular epitelial (Teixeira, Uzun e Alves, 2014). Após o evento inicial, ocorre a liberação de autoantígenos reativos no organismo, os complexos de ribonucleoproteínas Ro/SS-A e La/SS-B, que geram a mobilização linfocitária (Huang et al., 2013).

Segundo Torres (2013), esta complexa mobilização leva à infiltração linfocítica focal das glândulas lacrimais e salivares e a produção sistêmica de autoanticorpos como o fator reumatoide (FR), anticorpos antinucleares (ANA) e antinucleoproteínas (antígenos nucleares Ro/SS-A e La/SS-B). Autoanticorpos contra os antígenos Ro/SS-A e La/SS-B são geralmente detectados no diagnóstico e estão, de acordo com Pache et al. (2017), associados mais frequentemente à SS primária, sendo intimamente ligados as manifestações clínicas da doença, desenvolvimento precoce e duração do quadro.

A infiltração linfocítica focal ocorre em todos os órgãos afetados pela SS, e é associada com diversas manifestações da doença (Esberard et al., 2013). Conforme o tecido é lesionado por essa cascata inflamatória, ocorre um processo gradual de reprogramação das células epiteliais, promovendo fibrose e posterior disfunção das estruturas glandulares e ductais, que justificam os sintomas da síndrome sicca, sendo o processo de fibrose o maior fator patogênico em muitas doenças crônicas autoimunes, incluindo a síndrome de Sjögren (Edelstein et al., 2021).

As glândulas exócrinas sofrem disfunções conforme as alterações causadas pela infiltração linfocitária. A gravidade da doença está relacionada ao número do tipo de células infiltrantes, sendo encontrada em lesões leves o maior número de células T e em lesões graves o maior número de células B (Araújo, Silva e Souza, 2021). Na SS primária, a ativação de linfócitos B ocorre em cerca de 50% a 90% dos pacientes (Teixeira, Uzun e Alves, 2014).

O envolvimento extraglandular é mais provável de ocorrer em doentes com anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B no soro, bem como hipergamaglobulinemia, crioglobulinemia e hipocomplementemia (Torres, 2013). Anticorpos Anti-Ro, em especial, são descritos por Pache et al. (2017) como os principais fatores correlacionados ao número de autoanticorpos e manifestações extraglandulares como: musculoesqueléticas, púrpura, leucopenia, linfopenia e hipergamaglobulinemia.

4.2.1 Idade

A SS pode acometer pacientes de todas as idades, no entanto, mulheres durante a quinta e sexta décadas de vida representam o pico de diagnóstico (Carvalho et al., 2019). A doença raramente é encontrada na população pediátrica, mas quando é diagnosticada na infância acomete, com maior frequência, meninas com idade média de 10 anos (Teixeira, Uzun e Alves, 2014).

A média de idade para o diagnóstico de quadros de SS primária é de 56 anos, ocorrendo outro pico nos diagnósticos entre os 20 e os 40 anos. Contudo, os primeiros sintomas geralmente ocorrem anos antes da doença ser identificada (Stefanski et al., 2017).

4.2.2 Diferenciação por sexo

A síndrome de Sjögren apresenta distribuição global, tendo predileção pelo sexo feminino no período subsequente à meia-idade (Santos et al., 2013). Essa predileção pode estar relacionada à redução dos níveis orgânicos dos hormônios femininos (estrogênio e progesterona) no período pós climatério, onde se encontram a maior parte das mulheres entre os 52 e 72 anos de idade (faixa mais acometida) (Teixeira, Uzun e Alves, 2014).

Nesse sentido, postula-se a existência de fatores hormonais e genéticos bem estabelecidos que determinam o acometimento pela SS dado o nítido predomínio no sexo feminino e a maior probabilidade de familiares de doentes com SS apresentarem anomalias autoimunes ou de desenvolverem a doença com o avanço da faixa etária (Torres, 2013).

Além disso, as glândulas salivares apresentam receptores de estrogênio, que, quando ativados, diminuem o recrutamento de linfócitos T e previnem morte celular, conforme evidenciado em estudos com ratos, onde a atuação hormonal sobre esses receptores funcionaria como fator de proteção ao nível das glândulas salivares, sendo limitado no período pós climatério (Vasconcelos et al., 2019).

4.2.3 Fatores genéticos e ambientais

De acordo com Pache et al. (2017), a síndrome de Sjögren apresenta relação com fatores imunogenéticos que desempenham papel relevante no aumento da gravidade da doença e da produção de autoanticorpos. Fatores hormonais e ambientais também podem estar relacionados com o desenvolvimento da SS, principalmente estando associada ao aumento da frequência do halotipo HLA-B8 e HLA-DR3 (Cavalcante et al., 2018).

Ainda na esteira do fator genético, Pache et al. (2017) propõem que a apresentação de antígenos está ligada na regulação das células T e na especificidade do anticorpo, teorizando que:

“A associação entre HLA de classe II e a SS pode ser esclarecida em seus aspectos funcionais e biológicos por meio da identificação dos peptídeos que se conectam com os alelos de HLA. Os principais alelos descritos na literatura que aumentam o risco são os HLA-DQA1*05:01, HLA-DQB1*02:01 e HLA-DRB1*03:01 e os alelos associados com proteção são os HLA-DQA1*02:01, HLA-DQA1*03:01, HLA-DQB1*05:0167.”

Fatores ambientais e, particularmente, infecções virais podem atuar como potenciais gatilhos para o desenvolvimento da SS em indivíduos geneticamente predispostos. De acordo com Vasconcelos et al. (2019), são exemplos desses agentes: o vírus Epstein-Barr, o coxsackievírus, o citomegalovírus, retrovírus como HTLV 1, o herpes vírus humano tipo 6 (HHV6) e tipo 8 (HHV8). Esses vírus podem permanecer na glândula salivar, induzindo baixa citólise e infecção viral não citolítica. A persistência de material genético viral dentro das células epiteliais altera suas propriedades biológicas, dando início a uma resposta imune aberrante e ao quadro de Sjögren (Carvalho et al., 2019).

Por outro lado, Edelstein et al. (2021) sugerem, em contraponto a teoria de carência de hormônios andrógenos, que um efeito de dose genética do cromossomo X pode explicar o viés feminino na síndrome de Sjögren, com mecanismos provavelmente independentes dos hormônios sexuais circulantes.

4.3 Sintomatologia da síndrome de Sjögren

4.3.1 Manifestações glandulares

Nessa doença, a diminuição ou perda de secreções é causada pela destruição do parênquima glandular, principalmente em decorrência da inflamação crônica (Cavalcante et al., 2018). O acometimento glandular leva a manifestações clínicas de secura oral (xerostomia), ocular (xeroftalmia), cutânea (xerodermia), de vias aéreas (xerotraqueia) e vaginal (Carvalho et al., 2019). Dentre os sintomas característicos da síndrome de Sjögren, os sintomas de sicca (xeroftalmia e xerostomia) são a manifestação mais comuns, sendo apresentados por 98% dos casos (Stefanski et al., 2017).

O quadro global de ressecamento, causado pela SS também sofre influência de fatores ambientais, podendo ser exacerbado por condições como correntes de ar, leitura e fixação do olhar em um monitor de computador, irritantes ambientais como fumaça, uso de ar-condicionado e baixa umidade (Hochberg et al., 2017)

De acordo com Cavalcante et al. (2018), os sinais clínicos frequentemente associados a xerostomia são a perda do brilho, secura, aparência pálida e fina da mucosa oral, fissuras e lobulações no dorso lingual, queilite angular e atrofia das papilas filiformes. Estes culminam em sintomas como glossodinia (ardência bucal), disgeusia (distorção ou diminuição do paladar), disfonia, disfagia e tosse seca. Os sintomas são complementados por Betim et al. (2016), que elenca ainda a necessidade da ingestão de líquidos durante a noite (com comprometimento da qualidade do sono), odinofagia, aftas, úlceras na mucosa labial e infecções bucais (principalmente candidíase).

A candidíase bucal frequentemente acompanha as securas mais intensas, manifestando-se como atrofia papilar lingual, eritema difuso ou em placas da mucosa e da superfície dorsal da língua e queilite angular (Hochberg et al., 2017). Outra alteração que pode se manifestar é o edema das glândulas salivares maiores, mais comumente das glândulas parótidas, sendo fundamental verificar a existência de infecção bacteriana ascendente ou até mesmo de linfoma (Cavalcante et al., 2018).

De acordo com Carvalho et al. (2019), a lágrima apresenta funções metabólicas (de nutrir e levar oxigênio para conjuntiva e a córnea avascular), ópticas (ao formar uma superfície lisa e transparente que auxilia na refração da luz), protetora (eliminando partículas potencialmente causadoras de irritação ou inflamações), ação antimicrobiana, cicatrizante e lubrificante.

Xeroftalmia é definida pela hipoprodução lacrimal, capaz de causar irritação crônica e destruição da conjuntiva e da bulbar da córnea, quadro clínico denominado ceratoconjuntivite sicca, podendo estar presente mesmo quando a aparência clínica dos olhos é habitual (Cavalcante et al., 2018). Os sintomas dos olhos secos incluem queimação, prurido, sensação de corpo estranho (muitas vezes referido como “areia nos olhos”), sensação de agulhadas, sensibilidade, fotofobia e escassez de lágrimas. As alterações resultantes nas propriedades refrativas da córnea podem tornar a visão turva (Hochberg et al., 2017).

Alterações no volume e na composição lacrimal, incluindo hiperosmolaridade, contribuem para o dano da superfície ocular (Hochberg et al., 2017). As lágrimas também têm atividade inerente antimicrobiana e os pacientes com SS ficam mais suscetíveis a infecções oculares como blefarite, ceratite bacteriana e conjuntivite (Stefanski et al., 2017).

De acordo com Hochberg et al., (2017), ocorrem metaplasia escamosa na região da conjuntiva, perda de células globosas e inflamação estromal crônica. A córnea torna-se delgada, com a perda focal de epitélio, que leva à exposição da membrana de Bowman. Com isso, faixas de células desvitalizadas (ceratite filamentar) podem formar-

se. Em casos graves, o exame com lâmpada de fenda pode revelar a ceratite filamentar, marcada por filamentos de muco que aderem a áreas lesionadas da superfície da córnea. Outras complicações oculares graves podem incluir ulceração da córnea, neovascularização e opacificação (Torres, 2013).

A secura pode, em uma menor proporção, se apresentar em outros sistemas ou órgãos, como respiratório, geniturinário e na pele. A hipofunção de glândulas mucosas do trato respiratório superior e inferior ocasiona secura nasal, orofaríngea e traqueal, com tosse seca persistente; a secura genital, representada pela vaginite seca, com irritação, prurido e dor durante relação sexual (dispareunia) (Carvalho et al., 2019).

O comprometimento cutâneo na síndrome de Sjögren, de acordo com o Pache et al. (2017), é comum (em cerca de 56% dos pacientes), pois os dois tipos de glândulas exócrinas da pele, sebáceas e sudoríparas, podem ser afetados. Assim, pacientes com SS apresentam principalmente xerose, frequentemente associada a prurido e dermatites, mas podem apresentar complicações como vasculites e outras lesões cutâneas (Vasconcelos et al., 2019).

4.3.2 Manifestações extraglandulares

Em cerca de 20% dos doentes, as características sistêmicas extraglandulares, mais ou menos graves, dominam o quadro clínico, com predomínio do fenômeno de Raynaud, artrite e artralguas, vasculite leucopênica e neuropatia periférica (Torres, 2013). A manifestação extraglandular mais comum é a artralgia, que ocorre em cerca de 50% dos quadros de Sjögren (Stefanski et al., 2017). Tipicamente, é uma poliartrite não erosiva e não deformante ou poliartralgia inflamatória em 30% dos casos, podendo ser simétrica ou assimétrica (Vasconcelos et al., 2019).

De acordo com Carvalho et al. (2019) As manifestações hematológicas caracterizam-se por leucopenia, linfopenia, neutropenia, plaquetopenia, anemia hemolítica, bem como anemias do tipo normocrômica e normocítica, características de doença crônica, e anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B12, que está associada à atrofia de mucosa gástrica. Contudo, o desenvolvimento de linfoma, em particular o linfoma não Hodgking, se mantém como a complicação hematológica mais grave da doença (Torres, 2013).

Além das manifestações glandulares de sicca no tecido cutâneo, cerca de 10% dos pacientes apresentam algum grau de acometimento cutâneo extraglandular, principalmente na forma de vasculites de pequenos e médios vasos dos membros inferiores (Stefanski et al., 2017). Outras manifestações inflamatórias incluem fenômenos vasoespásticos (fenômeno de Raynaud) e lesões cutâneas (púrpura, urticária vasculítica, petéquias, úlceras digitais e outros) (Pache et al., 2017).

Envolvimento pulmonar, além do quadro de secura (que pode gerar ressecamento e hiper-reatividades das vias respiratórias), tipicamente se manifesta como doença intersticial pulmonar ou bronquiolite folicular, normalmente após muitos anos de atividade da doença, entre nove à 12 % dos casos (Stefanski et al., 2017). Entretanto, Torres (2013) sugere que 75% dos doentes com SS podem apresentar algum grau de manifestações respiratórias, podendo a doença pulmonar ser a apresentação inicial em alguns doentes, como em casos de hipertensão pulmonar e amiloidose.

O acometimento renal é encontrado em aproximadamente 5% dos pacientes com SS. Nesse conjunto, a principal forma de acometimento renal (cerca de 85% dos casos) se trata de nefrite tubulointersticial (Stefanski et al., 2017). O quadro apresenta curso geralmente benigno, mas pode complicar com acidose tubular renal distal (forma mais frequente), paralisia periódica hipocalêmica, osteomalácia e nefrocalcinose. Outra forma de apresentação que pode ser encontrada é a glomerulonefrite, porém é menos comum (Vasconcelos et al., 2019).

O acometimento neurológico é frequente na SS e pode afetar tanto o sistema nervoso central quanto o periférico, estando associados às alterações na microvasculatura endoneural. (Carvalho et al., 2019). Numa minoria dos casos, as manifestações neurológicas podem preceder o aparecimento dos sintomas de secura, antecedendo o diagnóstico de SS em 40% – 80% dos casos (Torres, 2013).

Pacientes com síndrome de Sjögren podem ser afetados por um amplo espectro de neuropatias, como explica Hochberg et al. (2017):

“Polineuropatias axonais são relatadas em até 10% dos pacientes, são geralmente simétricas, sensoriais ou sensório-motoras, com sintomas sensoriais dependente de comprimento, a fraqueza é ausente ou mínima, são insidiosamente progressivas e raramente necessitam de terapia imunossupressora. Neuropatias de pequenas fibras são mais prevalentes que quadros axonais, sendo amplamente relatadas em pacientes com SS. Embora a prevalência seja difícil de verificar, pacientes frequentemente relatam dor em queimação e outros sintomas somatossensoriais, que são característicos dessa neuropatia. Neuropatias cranianas podem afetar nervos sensoriais mais do que os nervos motores, onde a neuropatia do trigêmeo unilateral ou bilateral é a neuropatia craniana mais frequente, seguida pela paralisia do 7º nervo”.

Em relação ao sistema nervoso central, Carvalho et al. (2019) afirmam que ocorrem lesões que podem assemelhar-se às da esclerose múltipla, além de vasculite, meningoencefalite e mielite transversa, que podem manifestar-se como rebaixamento do nível de consciência, déficit sensorial e motor, disfunção cognitiva e convulsões.

4.3.3 Relação Sjögren – Linfoma

Pacientes com SS apresentam 44 vezes maior risco relativo de desenvolvimento de linfoma comparativamente à população em geral, sendo reconhecido como uma das principais complicações da progressão da doença (Torres, 2013). Com a maior probabilidade de desenvolvimento em comparação com a população em geral, o linfoma não Hodgkin da série de células B surge em cerca de 5% dos casos de Sjögren (Stefanski et al., 2017).

As mutações oncogênicas ocorrem pela estimulação crônica das células B, que, ao longo tempo, provocam disfunções no local estimulado (Araújo, Silva e Souza, 2021). A presença de púrpura, crioglobulinemia, aumento persistente de parótida, complemento baixo, infiltrado inflamatório exuberante na glândula salivar menor e idade avançada são fatores de risco para evolução do quadro rumo ao linfoma (Vasconcelos et al., 2019). Nestes doentes, a idade média de diagnóstico de linfoma é de 58 anos e o tempo médio de diagnóstico de linfoma após o diagnóstico de SS é de 7,5 anos (Torres, 2013).

Existem fatores preditivos que sinalizam riscos ou sinalizam proteção para o desenvolvimento de linfomas em pacientes com SS, são eles: redução do sistema complemento, baixos níveis de crioglobulinas e de anticorpos anti-La e leucopenia; a ausência desses biomarcadores, por outro lado, é um fator preditivo de valor negativo para o desenvolvimento do linfoma em 98% dos casos (Chen et al., 2015).

Esses pacientes, por pertencerem a um grupo de alto risco, necessitam de monitoramento em intervalos regulares, se necessário com maior arsenal diagnóstico, como radiografias de tórax e ultrassom abdominal; contudo, não existem mecanismos de rastreio para o linfoma em pacientes com SS (Stefanski et al., 2017). Todavia, Torres (2013) sugere incluir a determinação rotineira do complemento e imunoeletroforese do soro como forma de detectar o possível surgimento de uma população de células B monoclonais suscetíveis ao desenvolvimento de linfoma.

4.4 Diagnóstico

A síndrome de Sjögren primária (SSp), é uma alteração autoimune com características presentes em um amplo espectro clínico que se apresenta desde uma exocrinopatia local, com acometimento das glândulas salivares e lacrimais, às múltiplas manifestações sistêmicas (Cavalcante et al., 2018). Pelo fato da população e dos profissionais da saúde terem pouco conhecimento sobre a Síndrome de Sjögren e por essa doença ter um histórico de associação com outras doenças que tem características semelhantes, muitas vezes é erroneamente diagnosticada (Araújo, Silva e Souza, 2021).

De acordo com Serrano et al. (2013), a atividade da doença é mais difícil de ser detectada que em outros quadros reumáticos sistêmicos com sintomas mais exuberantes, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. O curso clínico costuma ser insidioso, com manifestações sistêmicas presentes em apenas um terço dos pacientes com SSP, o que dificulta a identificação de um grande número de pacientes. Em complemento a essa ideia, Araújo, Silva e Souza (2021) afirmam que como os sintomas são geralmente vagos, a maioria dos quadros confundidos com outras patologias ou reações medicamentosas, levando uma média de seis à dez anos desde os primeiros sintomas até o diagnóstico. Estima-se que aproximadamente 400 mil brasileiros tenham a doença, sendo que a maior parte deles ainda não foi diagnosticada (Valim et al., 2013).

Não há sinal, achado clínico ou imunomarcador descrito até o momento que é aceito isoladamente para descartar o diagnóstico, acompanhar a evolução ou remissão da doença (Pache et al., 2017). Além disso, o paciente com suspeita de SS precisa ser avaliado por equipe multidisciplinar composta de oftalmologistas, reumatologistas, otorrinolaringologistas e dentistas dentre outros (Teixeira, Uzun e Alves, 2014).

O consenso metodológico mais atualizado para o diagnóstico da SS foi publicado pelo American College of Rheumatology (ACR) e a European League Against Rheumatism (EULAR), em 2016, que demonstrou alta sensibilidade (96%) e especificidade (95%) na identificação dos casos (Cavalcante et al., 2018). Esses critérios de classificação ACR-EULAR são utilizados especialmente para o quadro primário da doença (SSp), não sendo utilizados para o diagnóstico da síndrome de Sjögren secundária (Araújo, Silva e Souza, 2021). Além dos achados subjetivos (xerostomia e xerofthalmia), parâmetros séricos e a avaliação objetiva da função das glândulas salivares e lacrimais fazem parte da rotina diagnóstica da síndrome (Esberard et al., 2013).

. Esses componentes diagnósticos supracitados foram compilados no quadro 1, que apresenta os critérios diagnósticos ACR-EULAR.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para síndrome de Sjögren ACR – EULAR

Critérios de classificação ACR-EULAR 2016	
Critério	Ponto
Taxa de fluxo salivar total não estimulada $\leq 0,1$ ml/min	1
Teste de Schirmer ≤ 5 mm/5 minutos em pelo menos 1 olho	1
Pontuação de coloração ocular ≥ 5 (ou pontuação de van Bijsterveld ≥ 4) em pelo menos 1 olho	1
Presença de anticorpo anti-SSA-Ro	3 (critério obrigatório)
Sialoadenite linfocítica focal com presença de escore focal ≥ 1 focus/4 mm ²	3 (critério obrigatório)

Fonte: Shiboski et al., 2017

Os autoanticorpos são de grande importância para um diagnóstico precoce, pois sua positividade representa a origem autoimune da Síndrome de Sjögren, podendo estar presentes vários anos antes do diagnóstico da patologia (Araújo, Silva e Souza, 2021). Outros anticorpos característicos e até específicos de outras doenças reumáticas autoimunes podem ser encontrados na SS primária como antifosfolípidios (20%), anticentrômero (10%), ANCA (12%), ACA (8%), anti-CCP (6,6%), anti-DNA (4,7%), anti-RNP (4,3%), anti-Scl 70 (2,2%) e anti-Sm (1,7%) (Carvalho et al., 2019).

Existem vários métodos para a detecção dos anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. De acordo com Carvalho et al. (2019), a detecção pode ocorrer via precipitação de RNA (que é o padrão-ouro), contraímuno eletroforese (CIE), imunoblotting e ELISA, com sensibilidade de 72% - 89%, e especificidade de 95% - 100%. Outra alteração imunológica que pode ser detectada é o acúmulo de leucócitos, principalmente, linfócitos T CD4 (de 60% - 70%) e por uma quantidade inferior de linfócito B, no local de resposta inflamatória (Teixeira, Uzun e Alves, 2014).

Nos pacientes com SS, o anticorpo anti-SSA/Ro é detectado com maior frequência naqueles que manifestam a doença em idade mais precoce, com envolvimento da parótida ou de glândulas salivares maiores e intensa infiltração linfocitária das glândulas salivares menores, sendo também correlacionado com a presença mais frequente de manifestações extraglandulares, como linfadenopatia, esplenomegalia e vasculite (Carvalho et al., 2019).

A investigação da síndrome pode incluir uma variedade de testes objetivos, como o teste de Schirmer, sialometria e sialografia que acrescentam pouco ao diagnóstico, mas providenciam informações sobre o grau de destruição ductal (Shiboski et al., 2017). Informações semelhantes podem ser obtidas via tomografia ou ressonância magnética, que geralmente mostram áreas de hipodensidade/hipointensidade, indicativas de disfunção ductal e acúmulo salivar (Edelstein et al., 2021).

O exame oftalmológico geralmente revela uma redução do fluxo lacrimal, sendo aferido pelo “Teste de Schirmer”, porém uma biomicroscopia permite a visualização

mais pormenorizada da superfície da córnea e da conjuntiva (Torres, 2013). Também para avaliação ocular, os critérios ACR-EULAR recomendam a avaliação da pontuação de coloração ocular ou da pontuação de van Bijsterveld, feitos pelo uso do corante de Rosa-Bengala que quando visualizado com lâmpada de fenda é capaz de detectar a ceratoconjuntivite seca puntata ou filamentar (Shiboski et al., 2017). A sialografia, por outro lado, consiste em um método radiográfico para avaliar alterações anatômicas nos ductos das glândulas salivares através do uso de um meio de contraste, que em pacientes com a SS, apresentam um aumento de sialectasias caracterizando-se pelo aspecto de “neve” ou “árvore-de-natal” (Teixeira, Uzun e Alves, 2014).

A biópsia das glândulas salivares menores é o critério diagnóstico com maior sensibilidade e especificidade, devendo ser realizada para confirmação do diagnóstico em todos os pacientes com suspeita de SS que apresentem resultados negativos para os anticorpos anti-La e anti-Ro. A sensibilidade (63,5% – 93,7%) e especificidade (61,2% – 100%) desse método é alta nesses casos, com fator preditivo positivo de 95% e negativo de 92,6% (Edelstein et al., 2021).

O procedimento cirúrgico consiste na obtenção, por meio da biópsia, de cinco à dez glândulas com agregados de 50 ou mais linfócitos (um foco) na maior parte da amostra avaliada (Teixeira, Uzun e Alves, 2014). Quando explorada a associação entre os parâmetros histopatológicos e apresentação clínica e laboratorial de pacientes com Sjögren, é observado que a área total de infiltrado inflamatório se correlaciona com a severidade dos sintomas da SS (Donati et al., 2020).

Todavia, o rigor em exigir quatro critérios para o diagnóstico de SS, de acordo com o protocolo do Consenso Americano-Europeu (2016), pode resultar na exclusão de casos mais leves, atípicos e iniciais da doença. Esse rigor, somado a um início insidioso da doença e o amplo espectro de manifestações clínicas sistêmicas, muitas vezes confundidas, pode ter subestimado a prevalência da síndrome (Valim et al., 2013).

Sendo assim, ao avaliar o número de diagnósticos em relação à população em geral, é válido inferir a possibilidade de falta de identificação da SS. Essa possibilidade surge pois, de acordo com Stefanski et al. (2017), quadros de síndrome sica estão presentes em 5% – 35% da população em geral, sobretudo em perfis etários avançados

ou usuários de polifarmácia, um número muito superior a prevalência da síndrome pelo mundo (0,05% e 0,4%).

4.5 Tratamento

A síndrome de Sjögren é um quadro tratável. O diagnóstico e tratamento precoces da doença podem prevenir complicações sérias e melhorar enormemente a qualidade de vida desses pacientes (Valim et al., 2015). Todavia, a síndrome geralmente só é identificada em fases tardias da doença, após disfunções importantes das glândulas lacrimais e salivares (Edelstein et al., 2021). Nesse ponto, o tratamento é puramente sintomático, para alcançar o alívio dos sintomas, melhorar a qualidade de vida e minimizar eventuais sequelas (Pache et al., 2017).

A principal consideração no tratamento interdisciplinar dos pacientes com SS é a utilização de medidas que visam melhora na qualidade de vida. Tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos visam, além do alívio sintomático, colocar a atividade da doença em cheque e minimizando os riscos de linfoma, sempre levando em consideração a heterogeneidade da doença e sua apresentação (Stefanski et al., 2017).

4.5.1 Tratamento farmacológico

Atualmente, não existe cura para a síndrome de Sjögren primária e nenhuma farmacoterapia impede a progressão da doença. Nesse sentido, a abordagem terapêutica clássica baseia-se no tratamento sintomático de manifestações glandulares e na supressão imunológica de largo espectro dirigida contra doença extraglandular órgão-específica (Torres, 2013).

A xerostomia deve ser tratada conjuntamente por dentistas e otorrinolaringologistas. A superfície da mucosa oral é relativamente grande e diferentes estruturas na cavidade oral necessitam de lubrificação (língua, dentes, gengivas, mucosa oral...) (Stefanski et al., 2017). Substitutos de saliva melhoram o conforto e devem idealmente conter flúor, bactericidas e soluções tamponadas que auxiliem a combater o biofilme, a formação de cáries e a candidíase (Valim, et al., 2015). São frequentemente utilizados na prática clínica devido à ausência completa ou quase completa de efeitos adversos apreciáveis (Torres, 2013). Além disso, as infecções fúngicas oportunistas, causadas pela diminuição do fluxo salivar, recebem tratamento tópico com nistatina, clotrimazol e miconazol por semanas ou meses (Santos et al., 2013).

De acordo com Teixeira, Uzun e Alves (2014), em casos mais graves de xerostomia, tem sido indicado o uso de pilocarpina (5 mg) ou cevimelina (30 mg) via

oral, com a intenção de promover ação de estímulo a produção salivar residual em alguns pacientes, também podendo ser utilizado o interferon via oral, em baixas doses, no estímulo a secreção salivar.

Outra opção é o agente antimalárico. Hidroxicloroquina, um agente com relação favorável entre efeitos e efeitos adversos, é a droga de escolha para uma variedade de manifestações sistêmicas leves e moderadas, como artralguas, artrites, lesões cutâneas e fadiga. (Stefanski et al., 2017). De acordo com a pesquisa de Santos et al. (2013), a utilização de hidroxicloroquina (6 – 7 mg/kg/dia) mostrou-se efetiva para manifestações dolorosas orais e gerou um aumento significativo da taxa do fluxo salivar em 82% dos pacientes, relatando também uma melhora no quadro geral da doença de 62% e, ainda, melhora nas infecções orais (normalmente candidíase oral) em 40% dos pacientes, apresentando poucos efeitos adversos. Valim et al. (2015), por outro lado, apontam que não existem evidências de melhoria significativa dos sintomas glandulares com o uso de hidroxicloroquina na SS, mas refere que há melhora dos parâmetros inflamatórios laboratoriais.

Os objetivos do tratamento para a xeroftalmia são dois: proporcionar alívio dos sintomas e da pressão existente na zona posterior do olho, de forma a evitar lesões tais como queratite, erosões, cicatrizes da superfície ocular, neovascularização e ulceração da córnea (Torres, 2013). As medidas terapêuticas são diversas, tais como o uso de colírios lubrificantes (como as lágrimas artificiais), oclusão do ponto lacrimal, suplementação oral com ômega 3 e uso de medicamentos imunomoduladores tópicos (Carvalho et al., 2019).

Como mecanismos de mediação imunológica participam da função central na patogênese da xeroftalmia, tratamento com ciclosporina (um agente imunomodulador) apresenta importância significativa (Stefanski et al., 2017). Ciclosporina tópica 0,05% duas vezes ao dia, por 6-12 meses, é eficaz na melhora sintomática e funcional do olho seco e, por consequência da irritação ocular ser uma condição frequente, recomenda-se usar a menor concentração efetiva (0,05%) (Valim, et al., 2015).

Variados substitutos lacrimais estão disponíveis para o tratamento da ceratoconjuntivite sicca, onde a composição das lágrimas artificiais (colírios lubrificantes) busca similaridade com a complexidade fisiológica das três camadas pré-oculares constituídas de filme lacrimal (camada lipídica, camada aquosa e camada mucina), promovendo algum grau de alívio sintomático, mas essa propeidêutica não trata a doença em si (Stefanski et al., 2017).

Agonistas muscarínicos ou secretagogos, como a pilocarpina (5 mg, 2 – 4 vezes ao dia) e a cevimelina (30 mg, 3 vezes ao dia), têm maior benefício no tratamento sintomático da xerostomia, mas também podem ser úteis no tratamento da xeroftalmia

moderada e grave, sendo recomendável o ajuste da posologia e o intervalo da pilocarpina de acordo com a tolerância do paciente (Valim, et al., 2015). Esses fármacos provêm um estímulo à atividade glandular, atuando como agonistas colinérgicos, estimulando receptores muscarínicos (M1 e M3) encontrados nas glândulas salivares, lacrimais e outros órgãos. Outras opções são os mucolíticos como a acetilcisteína, alternativas para pacientes com intolerância aos agonistas muscarínicos e outras queixas de secura, como vagina e pele secas (Carvalho et al., 2019).

Embora promovam apenas alívio temporário dos sintomas, substitutos (saliva e lágrima artificiais) e agonistas muscarínicos (pilocarpina, cevimelina) são importantes para controlar a síndrome seca, todavia são contraindicados em casos hipertireoidismo, úlcera péptica, asma, bradicardia, hipotensão, coronariopatia, epilepsia, Parkinson, peritonite, vagotomia, obstrução intestinal ou urinária e glaucoma (Valim et al., 2015). Os principais eventos adversos são cólica abdominal, náuseas, diarreia, urgência miccional, cefaleia, hipotensão, eritema, broncospasmo, sudorese, tosse e miose (Carvalho et al., 2019).

A decisão de intensificar o tratamento é dependente da atividade da doença e do órgão ou sistema acometido. O uso de imunossupressores ou agentes biológicos no tratamento de manifestações glandulares não está recomendado de rotina, mas pode ser considerado em casos específicos, graves ou refratários (Carvalho et al., 2019). Entretanto, Stefanski et al. (2017) apontam que o uso de drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDs) convencionais ou agentes biológicos em pacientes com SS não apresentou evidência conclusiva para apoiar a sua eficácia.

Embora os corticosteroides sejam usados extensivamente no tratamento de doenças autoimunes e reumáticas em geral, existe pouca evidência para apoiar a sua utilização no tratamento da disfunção glandular da SS, não influenciando de forma significativa a progressão da doença, mas podendo ser benéficos na abordagem de suas complicações (Torres, 2013). Seu uso indiscriminado tem sido associado a eventos adversos, nomeadamente, um aumento do apetite e ganho de peso e à uma frequência duas vezes maior de diabetes mellitus em comparação com indivíduos sem doenças autoimune, todavia, em manifestações orgânicas graves, o uso de metilprednisolona em altas doses e ciclofosfamida tem eficácia comprovada na SS (Stefanski et al., 2017).

Para vasculite grave, especialmente com crioglobulinemia concomitante, rituximabe ou plasmaférese são as opções de tratamento recomendadas (Valim et al., 2015). Em pacientes com linfoma não Hodgkin, o tratamento é escolhido de acordo com as diretrizes atuais sobre o tratamento de distúrbios hemato-oncológicos (Stefanski et al., 2017).

Os agentes biológicos que visam os linfócitos B (como o rituximabe) e a inibição da estimulação dos linfócitos T têm mostrado resultados promissores, também sendo pesquisadas a modulação ou inibição de outros alvos, como o IFN, a IL-6 e o receptor do tipo Toll (Valim e Jonsson, 2015). O rituximabe é efetivo na melhoria de muitas manifestações na SS, como acometimento glandular, atividade de doença, parâmetros imunológicos, infiltração glandular linfocitária, manifestações sistêmicas, qualidade de vida e estudos iniciais também apontam sua eficácia para o tratamento da fadiga (Valim, et al., 2015; Stefanski, et al., 2017).

Quanto ao acometimento de vias aéreas, o quadro pode responder ao uso de corticosteroide inalatório, mas o tratamento da doença pulmonar intersticial requer fármacos imunossupressores como azatioprina, micofenolato e ciclofosfamida, a depender da gravidade. (Carvalho et al., 2019) Micofenolato mofetil é uma opção nos casos refratários ou com contraindicações para outros imunossupressores. Rituximabe pode ser considerado nos casos refratários de pneumonia intersticial e deve-se evitar supertratar alterações fibróticas relacionadas à sequela (Valim, et al., 2015).

O tratamento inicial das artrites decorrentes da SS pode ser feito via hidroxicloroquina associada ou não a baixas doses de glicocorticoide ou Aine para alívio sintomático, caso refratariedade inicial a hidroxicloroquina, pode-se substituir ou associar com metotrexato e, nos raros casos, refratários em dose otimizada de metotrexato, recomenda-se o rituximabe (Valim, et al., 2015).

Recomenda-se, para o tratamento do envolvimento do sistema nervoso periférico, a combinação de glicocorticoide em altas doses (com posterior redução gradual) e imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato) (Stefanski, et al., 2017). Pacientes com polineuropatia atáxica e ganglioneuropatia sensitiva têm pior resposta a todos os tratamentos, para esses pacientes, recomenda-se associar a imunoglobulina ao esquema terapêutico com glicocorticoides e imunossupressores, na tentativa de se obter melhor resposta clínica (Valim, et al., 2015).

Pacientes com doença glomerular, doença pulmonar grave, acometimento de sistema nervoso central e mononeurite múltipla têm indicação de pulsoterapia com ciclofosfamida, associada ou não a metilprednisolona. Pacientes com polineuropatia sensitiva ou neuropatia atáxica têm indicação de imunoglobulina (Carvalho et al., 2019) A plasmaférese deve ser reservada a casos mais graves e refratários a todas as medidas anteriores, pois não existem estudos que justifiquem seu uso rotineiro (Valim, et al., 2015).

4.5.2 Tratamento não-farmacológico

A educação do paciente quanto à sua condição apresenta um papel importante ao focar na aceitação da terapia comportamental diária, visando orientar o paciente quanto aos fatores ambientais (como umidade do ar), adicionar fatores de prevenção (como o fluorito para prevenção de cáries e a cessação do tabagismo), e combater a condição de fadiga via higiene do sono e atividade física aeróbica (Stefanski et al., 2017). Além disso, os portadores da SS devem ser informados de que o tabaco, a cafeína e vários medicamentos, tais como diuréticos, betabloqueadores, antidepressivos e ansiolíticos, são causas conhecidas de *secura* e podem piorar os sintomas glandulares de *secura* (Valim, et al., 2015).

No caso da xeroftalmia, além do uso de lágrimas artificiais para alívio dos sintomas da ceratoconjuntivite, também é recomendado o uso de óculos fechados a fim de conservar uma película de lágrima nos olhos, sobretudo durante exposição ao vento ou esportes ao ar livre (Teixeira, Uzun e Alves, 2014). Outras abordagens que podem ser realizadas são o uso de umidificadores de ambiente, a oclusão permanente do canal lacrimal via cauterização e o uso de lentes de contato de retenção de umidade (Valim, et al., 2015; Torres, 2013).

O alívio dos sintomas da xerostomia pode ser feito com uso de chicletes sem açúcar ou água com gotas de limão para diminuir a sensação de boca seca (Teixeira, Uzun e Alves, 2014) Sugere-se também, que o paciente evite o uso de agentes irritantes como o álcool, café e nicotina e realize sua higiene oral rigorosa (Santos et al., 2013). Estimuladores mecânicos e/ou químicos gustatórios, como balas duras e gomas de mascar sem açúcar, podem ser úteis. Soluções ou colutórios contendo ácido mélico, flúor e xilitol têm eficácia semelhante ao estimulante tradicional com ácido cítrico, mas têm a vantagem de manter um PH menos ácido (Valim, et al., 2015).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Sjögren, cuja prevalência estimada é de 0,05% e 0,4% na população mundial, sendo a segunda doença autoimune mais frequente, trata-se de um quadro de caráter multifatorial e há a necessidade de compreender que cada grupo populacional potencialmente apresenta diferença nas taxas de acometimento e intensidade do quadro sintomatológico. A idade avançada, predisposição genética, fatores ambientais, infecções e fatores hormonais são considerados fatores de risco clássicos para o desenvolvimento e consequente apresentação clínica da síndrome de Sjögren, não sendo encontradas evidências de que fatores geográficos ou raciais configuram fatores de risco ou proteção para o desenvolvimento sindrômico. Não há sinal, achado clínico ou imunomarcador descrito até o momento que é aceito, isoladamente, para descartar o diagnóstico, acompanhar a evolução ou remissão da doença.

Portadores da SS apresentam um risco relativo 44 vezes maior de desenvolvimento de linfoma comparativamente à população em geral, surgindo em cerca de 5% dos pacientes acometidos pela síndrome, cujo tratamento farmacológico visa minimizar o risco de desenvolvimento do quadro. O tratamento adequado da síndrome de Sjögren envolve necessariamente medidas farmacológicas e não farmacológicas. O primeiro visa o controle sintomático e supressão imunológica de largo espectro dirigida contra doença extraglandular órgão-específica. O segundo, exercendo papel de protagonismo, visando amenização do quadro sintomático.

O presente estudo identificou os principais aspectos relacionado a Síndrome de Sjögren, uma condição ainda pouco investigada pela produção científica nacional, mesmo se apresentando como quadro de importante prevalência no país. Todavia, ainda é pouco diagnosticado e tratado, implicando em comprometimento importante da qualidade de vida dos portadores não identificados, com manifestações de cronicidade que geram impacto na saúde pública, sendo, portanto, importante pauta de pesquisa e ponto que demanda foco do poder público.

REFERÊNCIAS

BETIM, F. C. M. et al. Da Descoberta às Perspectivas da Síndrome de Sjögren: uma Revisão de Literatura. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba, v. 14, n. 14, p. 20-31, 2016.

EDELSTEIN, R. et al. Accuracy of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjögren syndrome. **Bratislava Medical Journal**, v. 122, n. 7, p. 454-460, 2021. DOI: 10.4149/BLL_2021_075.

ROMÃO, Vasco C. et al. **Sjögren's syndrome: state of the art on clinical practice guidelines**. *RMD Open*, v. 70, n. 1, p. 1-16, 2018.

PACHE, R. et al. Manifestações clínicas e comorbidades da síndrome de Sjögren: uma revisão sistemática. **Revista UNINGÁ Review**, v. 30, n. 2, p. 52-60, 2017.

VASCONCELOS, J. T. S. et al. **Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia - 1. ed.** - Barueri [SP]: Manole, 2019.

SANTOS, L. A. M. et al. Síndrome de Sjögren Primária – relato de caso. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, v. 13 n. 2, p. 63-68, 2013.

CARVALHO, M. A. P. et al. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 597-610, 2019.

VALIM, V., et al. Prevalência da síndrome de Sjögren primária em importante área metropolitana no Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 1, 24-34, 2013.

CAVALCANTE, W. S. et al. Síndrome de Sjögren primária: aspectos relevantes para os dentistas. **Clinical and Laboratorial Research in Dentistry**, São Paulo, Brasil 2018. DOI: 10.11606/issn.2357-8041.clrd.2017.137879.

TORRES, S. L. C. **Síndrome de Sjögren. Artigo de revisão bibliográfica**. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto/Centro Hospitalar do Porto, 2013.

STEFANSKI, A. L. et al. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. **Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int**; v. 114, n. 20, p. 354 - 361. 2017.

TEIXEIRA, D. A., UZUN, P. F., e ALVES, J. F. C. S. Sjögren's Syndrome: Literature Review. **R. CROMG, Belo Horizonte**, v. 15, n. 2, p. 21-27, 2014.

HUANG, Y. F. et al. **Review Article: The Immune Factors Involved in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Sjogren's Syndrome**. Clinical and Developmental Immunology. State Key Laboratory of Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, p. 160491. 2013.

ARAÚJO, C. V. de; SILVA, N. M.; SOUZA, P. G. V. D. de. Pathophysiology of Sjögren's Syndrome and its diagnostic difficulty. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 7, p. e41010716989, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i7.16989.

HOCHBERG, C. M. et al. **Reumatologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2017.

CHEN, W. et al. Biomarkers for Primary Sjögren's Syndrome. **Genomics Proteomics Bioinformatics** v. 13, n. 4, p. 219-223, 2015.

SERRANO, É. V. et al. Adaptação transcultural do "EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)" para a língua portuguesa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 6, p. 483-493, 2013.

ESBERARD B. C. et al. A importância dos achados clínicos e microscópicos orais no diagnóstico da síndrome de Sjögren. **Rev Hosp Univ Pedro Ernesto**, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2013.

SHIBOSKI, C. H. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome. **Arthritis & Rheumatology**, v. 69, n. 1, p. 35-45, 2017.

DONATI, V. et al. Total area of inflammatory infiltrate and percentage of inflammatory infiltrate identify different clinical-serological subsets of primary Sjögren's syndrome better than traditional histopathological parameters. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 38, n. 126, p. 195-202, 2020.

VALIM, V. et al. Recomendações para o tratamento da síndrome de Sjögren. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 5, p. 446-457, 2015.

VALIM, V. e JONSSON, R. Avaliação e tratamento da síndrome de Sjögren em foco. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 5, p. 396-397, 2015.