

Heterogeneidade da Síndrome de Sjögren: Estado da arte para a prática clínica

Heterogeneity of Sjögren's Syndrome: The state of the art for clinical Practice

Mirhelen Mendes de Abreu, M.D., Ph.D.

Professora de Reumatologia – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Reumatologista do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

Mestre e Doutora pela UNIFESP

Pós-doutorado em Reumatologia pela Universidade de Harvard

Correspondência

Mirhelen Mendes de Abreu

Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Laboratório MAPeAr (Métodos e Análises para Pesquisas em Agravos Reumatológicos)
Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255/7º andar
Rio de Janeiro - RJ CEP: 21941-617
E-mail: mirhelen@hucff.ufrj.br

RESUMO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune crônica caracterizada por xerostomia e xerofthalmia decorrentes de disfunção das glândulas salivares. Além do envolvimento glandular, qualquer sistema orgânico pode ser comprometido pela patogenia desta doença. Por esta razão, SS é caracterizada por manifestações clínicas pleomórficas, cujas características e gravidade podem variar muito de um paciente para outro. Define-se SS como primária, quando ocorre isoladamente, ou secundária, quando se manifesta em associação com outras doenças autoimunes sistêmicas. Quanto a sua patogenia, diferentes modelos experimentais têm sido propostos, envolvendo fatores genéticos e ambientais para explicar seu desenvolvimento. Sejam quais forem, parece ser crucial para o desenvolvimento da doença o surgimento de linfócitos B autorreativos aberrantes, conduzindo à produção de autoanticorpos e à formação de imunocomplexos. O diagnóstico da síndrome de Sjögren é baseado em sinais e sintomas clínicos característicos, bem como em testes específicos que incluem histopatologia de glândulas salivares e autoanticorpos. Novos critérios de classificação e escores de atividade da doença foram desenvolvidos principalmente para fins de pesquisa. No entanto, tais critérios também são úteis na prática clínica diária. O tratamento da síndrome de Sjögren deve ser conduzido pelo reumatologista e varia desde terapias locais e sintomáticas destinadas a controlar o ressecamento até medicamentos sistêmicos, incluindo agentes modificadores da doença e agentes biológicos. O objetivo deste artigo de revisão é sumarizar a literatura recente sobre a síndrome de Sjögren, desde sua patogênese até as opções terapêuticas atuais.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren; autoimunidade; mimetismo molecular; síndrome sicca; biomarcadores

ABSTRACT

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease characterized by xerostomia and xerophthalmia due to salivary gland dysfunction. In addition to glandular involvement, any organ system can be compromised by the pathogenesis of this disease. For this reason, SS is characterized by pleomorphic clinical manifestations, the characteristics and severity of which can vary greatly from one patient to another. SS is defined as primary, when it occurs alone, or secondary, when it manifests in association with other systemic autoimmune diseases. Regarding its pathogenesis, different experimental models have been proposed, involving genetic and environmental factors to explain its development. Whatever they are, it seems to be crucial for the development of the disease the emergence of aberrant self-reactive B lymphocytes, leading to the production of autoantibodies and the formation of immune complexes. The diagnosis of Sjögren's syndrome is based on characteristic clinical signs and symptoms, as well as on specific tests that include histopathology of salivary glands and autoantibodies. New classification criteria and disease activity scores have been developed primarily for research purposes. However, such criteria are also useful in daily clinical practice. The care of Sjögren's syndrome should be coordinated by the rheumatologist. It ranges from local and symptomatic therapies aimed at controlling dryness to systemic medications, including disease-modifying agents and biological agents. The aim of this review article is to summarize the recent literature on Sjögren's syndrome, from its pathogenesis to current therapeutic options.

Keywords: Sjögren's syndrome; autoimmunity; molecular mimicry; sicca syndrome; Biomarkers

INTRODUÇÃO

Síndrome de Sjögren (SS) é um transtorno multissistêmico e heterogêneo em sua apresentação, curso e desfecho.⁽¹⁾ Caracteriza-se pela presença de lesões imunomediadas em glândulas lacrimais, levando ao ressecamento da boca (xerostomia) e dos olhos (xeroftalmia). O distúrbio glandular e subsequente ressecamento pode afetar outras superfícies mucosas, como vias aéreas, aparelho digestivo e vagina, resultando no quadro clínico conhecido como "*síndrome sicca*". Por sua natureza sistêmica, a SS acarreta manifestações clínicas extremamente pleomórficas. Em relação ao impacto da SS na qualidade de vida, a doença afeta negativamente a atividade diária do paciente em razão da alta prevalência de fadiga, depressão, ansiedade e diminuição da performance física. SS é definida como "primária" se não estiver associada a outras doenças, ou "secundária" se ocorrer em associação com uma doença autoimune subjacente do tecido conjuntivo, como artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou esclerose sistêmica (ES).

HISTÓRICO

SS recebeu esse nome em homenagem ao oftalmologista sueco Henrik Sjögren (1899-1986).⁽²⁾ Em 1929, Dr. Sjögren descreveu o caso de um paciente que se queixava de olhos secos, ressecamento oral e poliartralgia. Ele notou que a combinação

desses sintomas poderia ser uma entidade distinta e começou a descrever pacientes sob um diagnóstico "guarda-chuva" de ceratoconjuntivite seca. Avaliações criteriosas e prospectivas foram realizadas, contendo anotações clínicas e microscópicas. Em 1933, Henrik Sjögren descreveu a evolução de 19 pacientes, defendendo a tese de que haveria uma nova condição clínica a ser descrita, a qual denominou por "Ceratoconjuntivite Seca".⁽²⁾ A tese foi recebida com grande entusiasmo, mas também foi frontalmente criticada por seus opositores, o que acarretou o encerramento das atividades acadêmicas de Henrik Sjögren. No entanto, ele continuou sua atividade clínica e foi parar em Jönköping, uma cidade no sul da Suécia, em 1935.

A despeito de todas as críticas à sua tese, Henrik Sjögren ganhou notoriedade internacional, que começou com a tradução, em 1943, de sua tese para o inglês por um oftalmologista australiano, Bruce Hamilton, e o subsequente convite para se tornar professor convidado no Royal Australian College of Ophthalmologists. Este passeio pela Austrália foi parte de uma rota que o levou ao redor do mundo. Henrik Sjögren foi um grande clínico, com ampla atividade assistencial. Como reconhecimento de seu trabalho e reputação internacional, ele foi agraciado com o título de professor associado pela Universidade de Gotemburgo em 1957. Em 1961, o governo sueco concedeu-lhe o merecido título de "professor".

EPIDEMIOLOGIA

SS afeta principalmente mulheres (razão média entre mulheres e homens 9:1), com média de idade variando de 51,6 anos ($\pm 13,8$) a 62 (± 13) anos.^(3,4) No entanto, o início dos primeiros sintomas pode ocorrer anos antes do diagnóstico. Em relação à prevalência de SS na Europa, Cornec e Chiche analisaram três estudos epidemiológicos robustos e uma prevalência combinada estimada de cerca de 39/100.000 (0,04%) acerca da influência de geolocalização e etnicidade na epidemiologia da SS primária (SSp).^(4,5) Um estudo realizado na população da Grande Área de Paris revelou que pacientes com ascendência não europeia apresentaram prevalência duas vezes maior de SS em comparação com as pessoas de origem europeia.

No Brasil, os primeiros dados sobre a prevalência de SSp foram desenvolvidos por Valim et al. em 2013 na cidade de Vitória, Espírito Santo.⁽⁵⁾ Embora possivelmente subestimada, a prevalência nessa região foi de 0,17%. Outro estudo epidemiológico brasileiro relevante foi descrito em Montes Claros em relação à presença da infecção por Covid-19 e a incidência da SS, antes e durante a pandemia pelo coronavírus Covid-19.⁽⁶⁾ Os dados foram extraídos do banco de dados públicos do Ministério da Saúde do Brasil (DATASUS, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>) de janeiro de 2017 a dezembro de 2020, nas cinco macrorregiões brasileiras. Os autores evidenciaram que, ao longo do triênio 2017-2019, o número médio de casos novos

diagnosticados como SS foi de 1.267, ao passo que em 2020 o número aumentou para 1.909 indivíduos registrados, um incremento de cerca de 50,7% no período comparado. O incremento foi consistente nas cinco macrorregiões brasileiras, variando de +27,3% na Região Sul para +105,6% na Região Centro-Oeste. O aumento geral no Brasil foi de +642 (+50,7%) casos, comparando com o período anterior e durante a pandemia de Covid-19. Embora tenhamos observado um aumento ao longo de todos os meses de 2020, mais casos de SS foram relatados durante os meses seguintes à primeira onda brasileira de casos de Covid. Esses dados suscitam e fundamentam indagações acerca do papel infeccioso na patogênese da SS.

PATOGÊNESE

À semelhança de outras doenças autoimunes, a etiologia de SS é desconhecida.⁽⁷⁾ Até o momento, é amplamente aceito que a exposição a fatores ambientais específicos em indivíduos suscetíveis possa desempenhar um papel crucial, levando à desregulação do sistema imunológico e ocorrência de doenças. Mais especificamente, um desarranjo do sistema imune inato tem papel fundamental na patogênese da SS, especialmente nas fases iniciais da doença, através de um mecanismo envolvendo a via do interferon (IFN) (Figura 1).

O termo "epitelite" autoimune é cada vez mais utilizado para descrever essa condição.⁽⁷⁻⁹⁾ De fato, as células epiteliais

desempenham um duplo papel na patogênese da SS, pois representam o alvo do processo da doença autoimune, mas também os gatilhos da ativação imune. Interessantemente, inflamação local e produção de certas citocinas, tais como interferon gama ($\text{IFN-}\gamma$) e fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) podem contribuir para a disfunção da glândula secretora observada na SS, rompendo a estrutura das células epiteliais.

Por outro lado, o sistema imunológico adaptativo tem papel central no desenvolvimento da SS. De fato, persistente ativação de células B e proliferação de células Th1 e Th17 contribuem para a progressão da doença. Finalmente, nos últimos anos, os pesquisadores se concentraram em avaliar o funcionamento de células epiteliais, que demonstraram ser fatores relevantes neste complexo cenário patogênico.

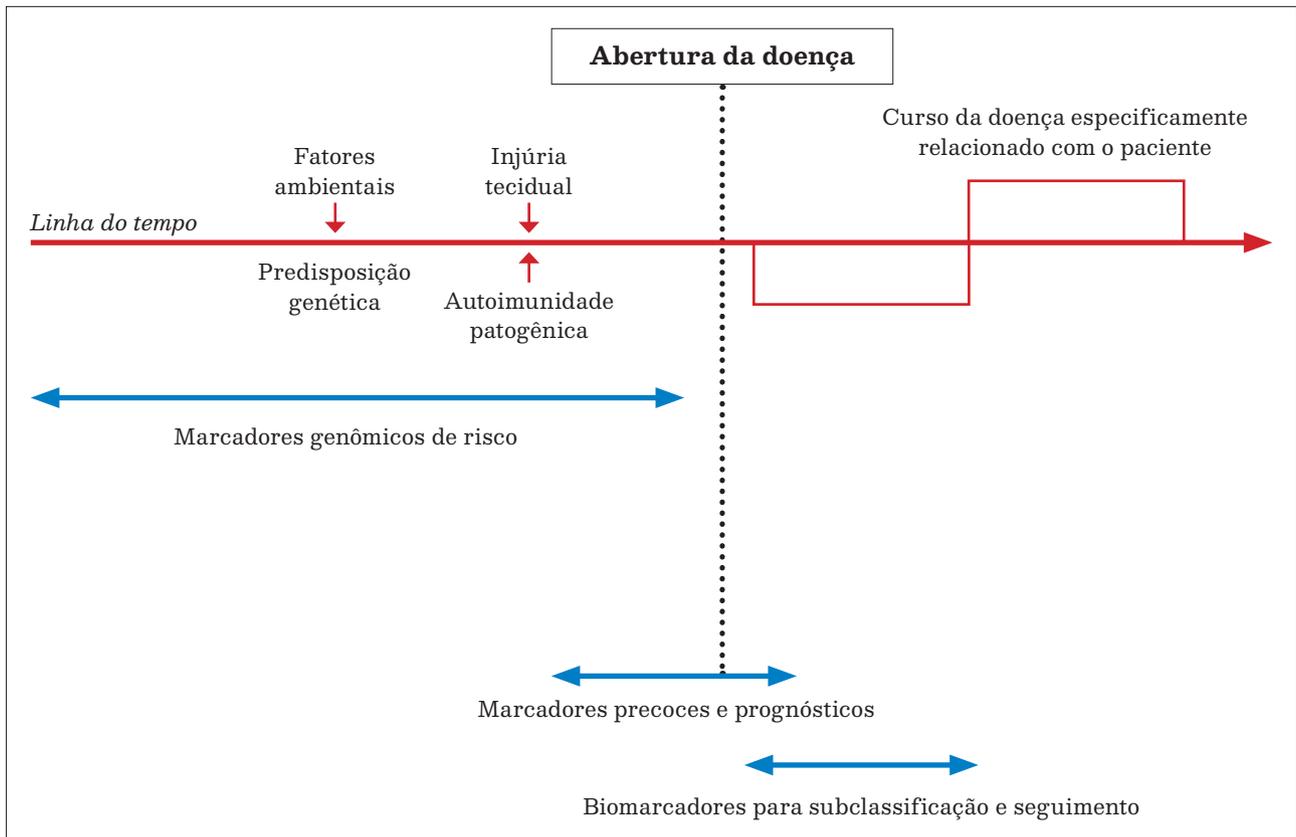


Figura 1

Representação esquemática de um período pré-clínico longo e assintomático da síndrome de Sjögren, seguida por um diagnóstico comumente tardio. O seguimento a longo prazo com base em biomarcadores é escasso e o diagnóstico é tardio, dificultando o prognóstico. A facilidade de coleta, a reprodutibilidade e a proximidade com o órgão-alvo fazem da saliva um biofluido privilegiado para a descoberta de biomarcadores, com palpáveis implicações para a prática clínica relacionada à síndrome de Sjögren.

Fatores ambientais

Diferentes agentes infecciosos, especialmente vírus, têm sido considerados como potenciais desencadeadores patogênicos da SS,⁽⁷⁻⁹⁾ dentre eles o vírus Epstein-Barr (EBV), que foi encontrado na biópsia de glândula lacrimal, bem como em espécimes de saliva e glândulas salivares. De fato, o EBV favorece a liberação de autoantígenos através de apoptose de células epiteliais e mimetismo molecular. O EBV também é capaz de ativar a resposta imune inata, aumentando a expressão de IFN através da interação com receptores Toll-like endossômicos (TLRs) dos tipos 3, 7 e 9. No entanto, até o momento nenhuma associação clara com infecções virais (EBV, vírus da hepatite C, HTLV1 e Coxsackie A) foi encontrada na SS.

A associação da SS à infecção pela SARSCoV-2 tem sido amplamente explorada, inclusive em estudos brasileiros. A nova infecção viral causada pelo SARSCoV-2 parece levar ao aparecimento ou à exacerbação da doença autoimune em pacientes geneticamente predispostos, incluindo a SS, e o mimetismo molecular parece estar envolvido neste mecanismo.

Fatores genéticos e epigenéticos

Supõe-se que os fatores genéticos desempenhem um papel importante na patogênese da SS.⁽⁷⁻⁹⁾ Estudos de associação familiar mostraram que cerca de um terço dos pacientes com SS tem um parente

com outra doença do tecido conjuntivo. Em particular, gêmeos têm maior risco de desenvolver SS do que indivíduos com SS aleatoriamente. Mais recentemente, associações entre alguns alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) (por exemplo, HLA DRB1*03:01, DQA1*05:01, DQB1*02:01) e suscetibilidade à SS foram demonstradas por estudos genômicos. Dentre os mecanismos patogênicos envolvidos na SS, polimorfismos do fator regulatório do interferon 5 (IRF5) têm sido estudados também. De fato, essa proteína está envolvida na sinalização do IFN tipo I e STAT4, regulando a via do IFN tipo II.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Manifestações glandulares

O ressecamento ocular e/ou bucal são os sintomas mais frequentemente apresentados pelos pacientes com SS.⁽¹⁰⁾ Praticamente todos os pacientes relatam pelo menos um deles (98%), enquanto 89% apresentam ambos os sintomas. Sintomas de diminuição da produção salivar incluem disfagia, disgeusia (alteração da sensação do paladar), dor e ardência. Os pacientes geralmente se queixam de comprometimento na deglutição de alimentos secos ou incapacidade de falar por longos períodos sem beber líquidos.

O exame físico da boca pode revelar mucosa oral eritematosa e seca, língua lobulada, cárie dentária, doença periodontal, sialadenite bacteriana, candidíase e queilite angular. Aumento recorrente

ou crônico de glândulas salivares maiores também é frequente, ocorrendo em aproximadamente um terço dos pacientes. Empastamento glandular geralmente envolve glândulas parótidas; no entanto, as glândulas submandibulares ou sublinguais também podem ser afetadas. O alargamento

glandular pode começar unilateralmente, embora possa geralmente se tornar bilateral. Portanto, diante de um paciente com aumento unilateral persistente de glândula salivar, é necessária investigação. O diagnóstico diferencial do edema glandular é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1

Diagnóstico diferencial do alargamento de glândulas salivares⁽¹¹⁾

Causas	Comentários
Sialadenose (ou sialose)	Aumento bilateral não doloroso das glândulas salivares maiores (tipicamente as parótidas) associado a outros distúrbios (endócrinos/metabólicos, nutricionais, induzidos por fármacos)
Sialolitíase	Obstrução ductal causando dor e inchaço da glândula salivar afetada (tipicamente unilateral, pode complicar a síndrome de Sjögren)
Infecções	
Bacterianas	Geralmente unilateral, inchaço doloroso devido à infecção bacteriana (por exemplo, parotidite supurativa aguda). Pode complicar a síndrome de Sjögren
Micobactérias	Formas raras de tuberculose extrapulmonar
Virais	Parotidite viral aguda – caxumba (bilateral), doença das glândulas salivares do HIV, outros vírus. Pacientes infectados pelo HCV podem apresentar sinais histológicos de sialadenite semelhantes aos da síndrome de Sjögren
Vasculites	Pode envolver glândulas parótidas (raras, bilaterais ou unilaterais)
Sarcoidose	Pode envolver glândulas parótidas ou lacrimais. Síndrome de Heerfordt: uveíte, febre, aumento da parótida, paralisia facial
Neoplasia	Histologia diversa; linfoma (geralmente unilateral, pode complicar a síndrome de Sjögren)
DR-IgG4	O infiltrado linfoplasmocitário enriquecido com plasmócitos IgG4-positivos pode afetar as glândulas lacrimal, parótida e submandibular (também denominada síndrome de Mikulicz)
Amiloidose	Pode causar aumento das glândulas salivares
Hipertrofia de masseter	Aumento assintomático de um ou ambos os músculos masseteres (pode mimetizar aumento da parótida)
Pneumoparótida	Passagem de ar através do orifício parotídeo e para os ductos em indivíduo que aumenta a pressão intraoral por sopro forçado
Fármacos	Raros (contraste iodado, iodo radioativo-131, anestésicos, outros)

A disfunção da glândula lacrimal causa anormalidades quantitativas do filme lacrimal, levando à inflamação crônica da superfície ocular. Síndrome do olho seco, também conhecida como ceratoconjuntivite seca, pode causar um amplo espectro de sinais e sintomas caracterizados por fotossensibilidade, eritema, prurido ou sensação de corpo estranho. Os sintomas oculares são agravados por atividades como piscar, ler, usar aparelhos de computador, dirigir ou

assistir televisão. Além disso, os sintomas oculares são agravados por ambientes ventosos, empoeirados, esfumaçados ou secos. É digno de nota que sintomas de ressecamento ocular e oral são muito comuns na prática clínica, e são mais frequentes que a SS, principalmente entre idosos. Consequentemente, o diagnóstico diferencial deve incluir diferentes condições responsáveis pela redução da secreção lacrimal e/ou salivar (Tabela 2).

Tabela 2

Diagnóstico diferencial de condições associadas ao ressecamento da boca e/ou dos olhos⁽¹¹⁾

Fármacos (muitos)	Causa mais comum, especialmente entre pacientes idosos. Principalmente relacionada a ações anticolinérgicas e/ou simpaticomiméticas (por exemplo, antidepressivos, benzodiazepínicos, agentes antiespasmódicos, betabloqueadores, anti-histamínicos, diuréticos, opioides etc.). Pode agravar os sintomas de sicca em doentes com SS.
Envelhecimento	A produção salivar de alimentos e lágrimas diminui em um paciente idoso (risco aumentado em indivíduos expostos a múltiplos medicamentos)
Neuropática	Estímulo reduzido das glândulas exócrinas (por exemplo, diabetes, doença de Parkinson, esclerose múltipla)
Desidratação	Diminuição da produção de saliva (por exemplo, <i>diabetes mellitus</i> , diuréticos, doença renal em estágio terminal, percepção da sede prejudicada etc.)
Remoção cirúrgica das glândulas salivares	Causa iatrogênica
Radioterapia de cabeça e pescoço	Danos às glândulas lacrimais e/ou glândulas salivares
Tabagismo	O tabagismo prolongado altera significativamente a taxa de saliva e o pH salivar
Abuso de álcool	Danos da mucosa e glândulas salivares
Ambiente seco/ventoso	Aumento da evaporação da lágrima e da saliva
Sialadenite pelo vírus da hepatite C	Pode causar aumento das glândulas salivares e redução da produção salivar
Doença das glândulas salivares do HIV	Relacionado com infiltração linfocítica ou com uso de determinados medicamentos antirretrovirais
Estresse, depressão e ansiedade	Por influência de atividade simpática que controla a secreção salivar

Tabela 2 (continuação)

Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro crônica	Relacionado a infiltração linfocítica, lesão parenquimatosa e fibrose
Amiloidose	Infiltração amiloide e destruição das glândulas salivares
Sarcoidose	Infiltração granulomatosa pode levar à xerostomia

Sintomas relacionados a outras disfunções das glândulas exócrinas são relativamente comuns.⁽¹⁰⁾ O ressecamento do trato respiratório pode causar rouquidão persistente e crônica e tosse não produtiva. O envolvimento cutâneo é caracterizado por xerose cutânea, enquanto a redução da secreção vaginal leva à dispareunia e desconforto local. Além disso, diminuição da secreção das glândulas exócrinas do aparelho digestivo pode envolver pâncreas e estômago, causando disfunção pancreática e hipocloridria, respectivamente.

Sintomas constitucionais gerais

A fadiga é relatada por cerca de 70% a 80% dos pacientes com SS, e muitas das vezes exerce impacto negativo na sua qualidade de vida.⁽¹⁰⁾ Outros sintomas gerais inespecíficos são distúrbios do sono, ansiedade, depressão e dor crônica generalizada. Alguns pacientes com SS, geralmente mulheres de meia-idade, apresentam uma tríade clínica caracterizada por ressecamento, dor e fadiga. Curiosamente, este subgrupo de pacientes apresenta manifestações clínicas menos exuberantes e com menor prevalência de autoanticorpos. Nesse caso, o diagnóstico diferencial entre SS e

outras doenças potenciais, como menopausa, hipotireoidismo, diabetes, malignidade, depressão ou fibromialgia, pode ser particularmente desafiador.

Envolvimento musculoesquelético

O envolvimento musculoesquelético (mialgia, artralgia e rigidez matinal) está presente na maioria dos pacientes com SS.^(10,12) Artralgia é o sintoma mais comum, relatado em até 75% dos casos, enquanto artrite é notada em aproximadamente 10% dos pacientes com SS. A artrite, quando ocorre, é predominantemente simétrica, geralmente mono ou oligoarticular com o envolvimento de articulações interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas e punhos. A grande maioria das artrites relacionadas à SS primária é não erosiva. A presença de artrite erosiva é uma característica de SS secundária associada à artrite reumatoide (AR).

Envolvimento dermatológico

Além da xerose (ressecamento da pele), que é a manifestação cutânea mais comum da SS, outras manifestações cutâneas podem ser notadas.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Eritema anular é uma

dermatose não cicatricial, não produtora de atrofia, caracterizada por lesões policíclicas anulares que ocorrem tipicamente em áreas foto-expostas. Caracteriza-se por ampla borda elevada e área de palidez central. Em analogia com lúpus eritematoso cutâneo subagudo, o eritema anular relacionado à SS está fortemente associado à positividade de autoanticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB. As lesões vasculíticas cutâneas são, em sua maioria, representadas por púrpura palpável, mais comumente distribuída na parte inferior dos membros, mas outras entidades clínicas, como úlceras cutâneas, vasculite urticariforme ou nódulos cutâneos têm sido relatados.

A biópsia de pele não é obrigatória para o diagnóstico, mas quando realizada mostra vasculite leucocitoclástica na maioria dos casos. Pacientes com vasculite apresentam prevalência de anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB e cerca de um terço deles tem um teste de crioglobulina positivo. O fenômeno de Raynaud é relatado em 10% a 20% das pacientes com SS e, na maioria dos casos, precede o início dos sintomas de síndrome sicca. Tipicamente, seu curso clínico é mais brando do que na esclerose sistêmica.

Envolvimento do aparelho respiratório

O envolvimento do aparelho respiratório é frequentemente descrito entre pacientes com SS.^(10,12) A prevalência de acometimento

pulmonar nesses pacientes é estimada estar entre 9% e 24%, mas anormalidades subclínicas dos testes de função pulmonar (TFP), lavado broncoalveolar (LBA) e tomografia computadorizada (TC) podem ser identificadas em até 75% dos pacientes. Ressecamento de vias aéreas superiores pode promover crostas nasais, epistaxe e rinosinusite. Muco espesso nas cordas vocais pode causar rouquidão crônica e aproximadamente 50% dos pacientes com SS queixam-se de tosse crônica não produtiva decorrente de ressecamento traqueal (xerotraqueia). Além disso, o ressecamento das vias aéreas predispõe os pacientes com SS a atelectasias, bronquiectasias e episódios recorrentes de infecções do trato respiratório. Em relação ao acometimento das vias aéreas inferiores, a manifestação mais típica é bronquiolite (principalmente bronquiolite folicular). Uma variedade de doenças pulmonares intersticiais (DPIs) é descrita, por exemplo, como pneumonia intersticial não específica (o padrão histopatológico mais comum), pneumonia em organização, pneumonia intersticial linfocítica e pneumonia em organização criptogênica. Do ponto de vista clínico, as DPIs são caracterizadas por tosse e dispnéia. Aliada a esses sintomas, a presença das alterações tomográficas típicas em associação ao comprometimento restritivo com redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) nos TFPs sugerem fortemente a presença em uma DPI. Outras complicações respiratórias descritas

incluem amiloidose, linfoma BALT (linfoma do tecido linfóide associado aos brônquios), doença tromboembólica, hipertensão arterial pulmonar e doença pleural.

Considerando a frequência e a gravidade potencial da doença pulmonar na SS, recomenda-se triagem de todos os pacientes.⁽¹²⁾ Em geral, todos os pacientes assintomáticos devem ser submetidos a uma radiografia de tórax basal e seriada e monitoramento com TFP. Em pacientes com sintomas respiratórios, TFP completa e TCAR devem ser feitas para avaliar se há envolvimento pulmonar e, em certos casos, exames complementares (por exemplo, ecocardiograma,

TC, angiografia pulmonar ou broncoscopia) podem ser necessários para esclarecer a causa subjacente dos sintomas.

Envolvimento neurológico

O envolvimento do sistema nervoso pode ser observado em até 20% dos pacientes com SS, por vezes antecipando os sintomas da sicca.⁽¹⁰⁻¹²⁾ A forma de apresentação clínica pode ser dividida anatomicamente em três categorias: sistema nervoso central, neuropatias periféricas e manifestações do sistema nervoso autônomo (Tabela 3). Na SS primária, o envolvimento neurológico é a manifestação extraglandular mais comum.

Tabela 3

Principais manifestações do envolvimento do sistema nervoso central, periférico e autônomo na síndrome de Sjögren primária⁽¹³⁾

Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico	Sistema Nervoso Autônomo
Envolvimento multifocal/ Focal	Polineuropatia sensorial axonal distal	Pupilas de Adie
Acidente vascular cerebral	Neuropatia de fibras pequenas	Distúrbios da atividade motora gastrointestinal
NMOSD	Polineuropatia sensoriomotora	Disfunção vesical
Síndrome semelhante à esclerose múltipla	Mononeuropatia múltipla	Hipotensão ortostática
Síndrome semelhante à ELA	Ganglionopatia sensorial	Arritmia cardíaca
Envolvimento difuso	Neuropatias de nervos cranianos	Disfunção secretomotora
Disfunção cognitiva	PDIC	Anidrose
Demência	Doenças do neurônio motor	
Alterações psiquiátricas		
Meningoencefalite asséptica		

NMOSD: Desordens do espectro da neuromielite óptica; ELA: esclerose lateral amiotrófica; PDIC: polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica.

De acordo com diferentes estudos de coorte, as manifestações neurológicas podem ocorrer em 18% a 45% dos pacientes com SSp, sendo o sistema nervoso periférico o local de acometimento mais frequente quando comparado ao sistema nervoso central e sistema autônomo.⁽¹⁰⁾ Algumas complicações neurológicas compartilham fisiopatologia convergente, embora a base patológica de outras condições, sobretudo o comprometimento cognitivo na SSp, seja menos claro.

A heterogeneidade das manifestações neurológicas na SSp dificulta o diagnóstico e abordagem ao tratamento, que deve ser direcionado para o mecanismo neuropatológico subjacente. A Tabela 3 descreve as manifestações mais relevantes do envolvimento do sistema nervoso central, periférico e autônomo na SS primária.⁽¹³⁾ A prevalência de manifestações do SNC na SSp varia de 2,5% a 60%, provavelmente devido à falta de uma definição unificada, levando a grandes diferenças entre os estudos e à variabilidade do quadro clínico. A vasculopatia linfocítica inflamatória e isquêmica de pequenos vasos do cérebro pode ser subseqüentemente demonstrada por angiografia e histopatologia, e pacientes com vasculite do SNC frequentemente apresentam vasculite ativa concomitantemente em outros órgãos e sistemas, em particular a pele.

O envolvimento focal do encéfalo é a manifestação mais frequente do SNC na SSp e pode ocorrer com início insidioso. Sintomas focais podem apresentar características semelhantes ao AVC com déficits

motores ou sensoriais, incluindo hemiparesia, afasia, disartria, hemiplegia, distúrbios do movimento e síndromes cerebelares. Os diferentes sintomas refletem a localização da vasculite no SNC (relacionada à crioglobulinemia ou não). O envolvimento difuso do SNC engloba disfunção cognitiva, demência, anormalidades psiquiátricas e meningoencefalite asséptica. A disfunção cognitiva na SSp é bastante frequente e característica de uma alteração fronto-subcortical com distúrbios de memória e atenção.

Manifestações do Sistema Nervoso Periférico (SNP) dentro do espectro da SSp ocorrem em 5,3% a 21% dos pacientes e englobam diferentes tipos de neuropatias e miopatias. Curiosamente, neuropatia periférica é o sintoma de apresentação em 25% dos pacientes com SSp, e a maioria (93%) dos pacientes com neuropatia associada a SS tinha manifestações clínicas de neuropatia que precedeu o desenvolvimento de sintomas de sicca ou achados laboratoriais compatíveis com SSp.

Envolvimento renal

A prevalência da doença renal na SS é de cerca de 5%, mas é provavelmente subestimada.⁽¹⁰⁻¹²⁾ A nefrite túbulo-intersticial crônica é a forma predominante, que clinicamente se traduz sobretudo em acidose tubular renal distal tipo I (ATR). A ATR distal é caracterizada por uma disfunção cortical do ducto coletor, levando ao comprometimento na eliminação de H⁺. Esse comprometimento pode ser completo, com

acidose metabólica sistêmica, ou incompleto, caracterizado pela incapacidade de acidificar a urina. Em pacientes sintomáticos, a ATR distal apresenta-se com fraqueza ou paralisia devido à hipocalemia e menos frequentemente com cálculos renais e osteomalácia. Creatinina sérica levemente elevada e proteinúria de baixo grau podem ser notadas. Outras formas menos comuns de nefrite túbulo-intersticial relacionada à SS são representadas por disfunções envolvendo o ducto coletor cortical (células principais), túbulo proximal, alça de Henle e túbulo contorcido distal.

Diferentemente do envolvimento túbulo-intersticial, a doença glomerular é menos comum e raramente constitui a manifestação inicial da doença. Na maioria dos casos, a glomerulonefrite relacionada à SS é uma glomerulonefrite membranoproliferativa causada por vasculite crioglobulinêmica não infecciosa caracterizada por deposição de imunocomplexos. A doença glomerular relacionada à SS geralmente surge de análises de rotina anormais (proteinúria, creatinina sérica elevada) e não de sintomas clínicos (edema/síndrome nefrótica).

Envolvimento gastrointestinal

Estudos sugerem que até 80% dos pacientes com SS podem experimentar algum grau de disfagia, com consequências negativas em sua qualidade de vida.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Distúrbios da motilidade gástrica e intestinal podem estar relacionados à presença

de neuropatia autonômica e envolvimento gástrico; no entanto, eles também podem resultar da redução na produção de ácido, anticorpo antiparietal e gastrite. Disfunção pancreática subclínica, caracterizada por comprometimento pancreático exócrino com produção reduzida de amilase e lipase, pode ser observada em pacientes com SS. Função hepática anormal pode ser detectada em até 50% dos pacientes, mediante testes, mas apenas uma minoria deles tem o fígado francamente comprometido, como em casos de colangite biliar primária, hepatite autoimune ou doença hepática gordurosa não alcoólica.

Envolvimento cardíaco

Doença cardíaca clinicamente evidente é raramente observada na SS.⁽¹⁰⁻¹²⁾ No entanto, diferentes estudos relataram aumento da prevalência de doença valvar, anormalidades do ventrículo esquerdo, hipertensão pulmonar e derrame pericárdico em pacientes com SS quando em comparação com a população em geral.

Doenças autoimunes órgão-específicas associadas

SS pode ser definida como secundária quando está associada a outras doenças autoimunes sistêmicas.⁽¹⁰⁻¹²⁾ No entanto, diferentes doenças autoimunes órgão-específicas podem ser observadas em pacientes com SS. Nota-se cerca de 15% de concomitância da SS com doença celíaca; 10% com colangite biliar primária; hipotireoidismo e doença de

Graves são relatados em 7% a 14% e 1,8% a 3% desses pacientes. Anticorpos antifosfolípidios (aFL) podem ser encontrados em até 13% dos pacientes com SS. No entanto, síndrome do anticorpo antifosfolípido evidente se desenvolve em apenas 10% dos pacientes com SS positivos para aFL.

Linfoma e outras complicações associadas

Linfoma é uma das complicações mais graves da SS. Uma metanálise recente estimou que pacientes com SS apresentam um risco relativo de desenvolver linfoma de 13,76 (95%, IC 8.53–18.99).⁽¹⁰⁻¹²⁾ Os linfomas associados à SS são tipicamente linfomas não Hodgkin (LNH) de células B de baixo grau, em particular o linfoma MALT, responsável por 60% dos casos. Os linfomas frequentemente se desenvolvem em órgãos em que a doença está ativa, sendo as glândulas salivares os sítios mais frequentemente observados. LNHs que complicam a SS tendem a ter um curso indolente, sem sintomas B (febre, sudorese noturna e perda de peso) e apenas 10% deles podem se transformar em uma variedade menos diferenciada (mais agressiva). Entre os pacientes com SS, diferentes fatores de risco têm sido associados ao aumento da suscetibilidade para desenvolver linfoma. Os principais fatores clínicos preditivos são edema persistente de glândulas salivares, linfadenopatias e púrpura palpável.⁽¹¹⁾ Além disso, uma atividade de moderada a grave da doença tem sido associada

independentemente da ocorrência subsequente de linfoma. Os principais preditores biológicos de linfoma associado à SS são presença de crioglobulinemia, linfopenia, hipocomplementemia e a presença de componente monoclonal no soro e/ou urina. Acrescente-se que a detecção de estruturas germinativas semelhantes a centros germinativos (CG) em biópsias de glândulas salivares é altamente preditiva de linfoma associado à SS.⁽¹¹⁾ Todos esses preditores são simples de serem avaliados na prática diária. Conseqüentemente, devem ser incluídos no manejo de todos os pacientes com SS. No entanto, até o momento não há nenhuma orientação específica sobre a frequência do seu acompanhamento.

Pancitopenia pode ser observada em um terço dos pacientes com SS.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Anemia normocítica, leucopenia e trombocitopenia são mais comumente descritas em pacientes com marcadores imunológicos positivos. A esmagadora maioria das citopenias associadas na SS são assintomáticas.

Gestação

Complicações gestacionais nas pacientes com SS são descritas, como aumento da taxa de aborto espontâneo, partos prematuros, complicações obstétricas e recém-nato de baixo peso ao nascer. Em particular, mulheres com positividade para SSA/Ro e/ou SSB/La têm um aumento do risco de síndrome do lúpus neonatal (SLN), uma doença autoimune adquirida causada pela passagem transplacentária de autoanticorpos

maternos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB para o feto.⁽¹²⁾ As manifestações clínicas da SLN incluem erupção cutânea transitória, citopenia, envolvimento hepático ou bloqueio cardíaco congênito (BCC).

DIAGNÓSTICO

Critérios de classificação da doença

Critérios de classificação de doença são desenvolvidos com o propósito de serem

empregados para finalidades de pesquisa clínica.⁽¹³⁾ No entanto, podem auxiliar na condução da prática clínica, embora não se deva limitar o raciocínio clínico se uma forte suspeição clínica for plausível, mesmo que tais critérios não estejam totalmente preenchidos. Desde 1965, vários critérios de classificação foram propostos. Os três critérios de classificação principais são esquematicamente resumidos na Tabela 4.

Tabela 4

Comparação dos critérios de classificação de 2002, 2012 e 2016 para a síndrome de Sjögren^(15,16,17)

Grupo de Consenso Europeu Americano de 2002 (AECG)	Grupo de Consenso Europeu Americano de 2012 (AECG)	Critérios de Classificação ACR/ Eular 2016
Item I. Sintomas oculares: diários, persistentes, incômodos e olhos secos por mais de 3 meses e/ou sensação recorrente de areia ou cascalho nos olhos e/ou necessidade de usar substitutos da lágrima mais de 3 vezes por dia.	1. Positividade para os anticorpos Anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB OU positividade para o fator reumatoide ou presença de FAN positivo $\geq 1:320$	1. Biópsia labial de glândulas salivares: sialoadenite linfocítica focal com foco ≥ 1 nível - escore 3
Item II. Sintomas orais: sensação diária de boca seca por mais de 3 meses e/ou glândulas salivares recorrente ou persistentemente edemaciadas quando adulto e/ou necessidade de líquidos para engolir sólidos para alimentação	2. Biópsia labial de glândulas salivares: sialoadenite linfocítica focal com escore de foco ≥ 1	2. Positividade para o anticorpo anti-Ro/ SSA; escore 3
Item III. Sinais oculares (teste de Schirmer, sem anestesia e/ou rosa bengala ou outro corante (>4 de acordo com o sistema de pontuação de van Bijsterveld))	3. Ceratoconjuntivite seca (escore de coloração ocular ≥ 3 de acordo com o protocolo de Whitcher; Excluir: uso de olho de glaucomagotas, cirurgia de córnea ou pálpebra estética nos últimos 5 anos)	3. Escore de coloração ocular ≥ 5 de acordo com o protocolo de Whitcher (ou escore de van Bijsterveld ≥ 4) em pelo menos 1 olho; escore 1
Item IV. Histopatologia (sialoadenite linfocítica focal em glândulas salivares menores com escore de foco ≥ 1)		4. Teste de Schirmer <5 mm/5 min em pelo menos 1 olho; escore 1

Tabela 4 (continuação)

Grupo de Consenso Europeu Americano de 2002 (AECG)	Grupo de Consenso Europeu Americano de 2012 (AECG)	Critérios de Classificação ACR/Eular 2016
Item V. Glândula salivar (fluxo salivar não estimulado $\leq 1,5\text{mL}/15\text{min}$) e/ou sialografia parotídea com sialectasias difusas sem obstrução e/ou anormalidades específicas à cintilografia salivar		5. Taxa de saliva total não estimulada ($<0,1\text{ mL}/\text{min}$, conforme descrito por Navazesh e Kumar); escore 1
Item VI. Positividade aos autoanticorpos (anti-Ro/SSA e/ou La/SSB)		
Classificação: SS primário [qualquer 4 dos 6 itens, com positividade para o item IV ou VI OU qualquer um dos 3 dos 4 critérios objetivos (III a VI)]; SS secundária (doença potencialmente associada + presença do item I OU item II + qualquer 2 entre os itens III a V)	Classificação (somente para SS primária): indivíduos com sinais/ sintomas sugestivos de SS + pelo menos 2 dos 3 objetivos Exclusão: história de tratamento radioterápico de cabeça e pescoço; presença de hepatite C; SIDA; sarcoidose; amiloidose; doença relacionada à IgG4	Classificação: um escore ≥ 4 dos 5 itens do critério em qualquer paciente com pelo menos um sintoma de doença ocular (ver item I dos critérios da AECG 2002) ou secura oral (ver item II dos critérios da AECG 2002, com exceção de "aumento das glândulas salivares"); ou em situações em que haja suspeita de SS pelo questionário European League Against Rheumatism SS Disease Activity Index (ESSDAI) (pelo menos um domínio com um item do questionário positivo) Exclusão: história de tratamento de radiação de cabeça e pescoço, hepatite C, AIDS, sarcoidose, amiloidose, doença relacionada à IgG4.

Biomarcadores

Biomarcadores além de serem medidas quantitativas para permitir um diagnóstico mais preciso, também podem ser usados para avaliar um processo de doença, bem como monitorar a(s) resposta(s) ao tratamento.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ De fato, os biomarcadores podem ser considerados como a base para a terapia. Anticorpos antinucleares (FANs), fator reumatoide (FR) e Autoanticorpos Ro/SSA e La/SSB são sorologias típicas encontradas em até 85% dos pacientes com SS. Por isso, eles haviam sido incluídos como itens de

critérios de SS em classificações anteriores. No entanto, foram considerados demasiadamente inespecíficos e, conseqüentemente, foram excluídos dos critérios ACR/EULAR de 2016.⁽¹⁴⁾ Além disso, deve-se notar que alguns pacientes podem apresentar anti-Ro/SSA e/ou anticorpos anti-La/SSB apesar de um teste FAN de imunofluorescência negativo. Anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB são considerados os principais marcadores imunológicos da SS e podem ser encontradas em 33% a 74% e 23% a 52% dos pacientes com SS, respectivamente. Estudos

diferentes mostraram que a positividade para estes autoanticorpos está associada ao início precoce da doença, maior duração da doença e envolvimento glandular mais grave.

O critério de classificação ACR/EULAR de 2016 excluiu positividade isolada para anti-La/SSB (Tabela 4), uma vez que os anticorpos anti-SSA/Ro são geralmente detectados isoladamente ou concomitantemente com anti-La/SSB. Por outro lado, a presença de positividade para anti-La/SSB com negatividade para SSA/Ro é rara. Por fim, cabe destacar que uma dosagem isolada de anti-Ro/SSA e/ou La/SSB não é suficiente para o diagnóstico de SS, pois esses autoanticorpos podem ser encontrados em outras doenças do tecido conjuntivo e até mesmo em indivíduos saudáveis.

Nos últimos anos, alguns biomarcadores têm se destacado como marcadores diagnósticos promissores.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ O receptor muscarínico tipo 3 (M3R) é um dos novos biomarcadores promissores com ligações biológicas e funcionais diretas à secreção exócrina. Suspeita-se que os anticorpos contra M3R possam inibir a secreção de saliva⁽¹³⁾ Proteínas carbamiladas (homocitrulina) e calprotectina também são promissores biomarcadores para o diagnóstico da SS primária.

Biópsia labial de glândula salivar

A biópsia labial de glândulas salivares é o teste chave para a confirmação do diagnóstico de SS e pode ser decisivo em

pacientes com sintomas de sicca sem anticorpos anti-Ro/SSA.⁽¹⁵⁾ Além disso, fornece informações prognósticas quanto ao grau de infiltração linfóide e risco de desenvolvimento de linfoma. A biópsia de glândula salivar menor é um procedimento simples que pode ser realizado sob anestesia local e com baixa taxa de efeitos colaterais. O exame das secções teciduais deve ser realizado por um patologista com experiência em sialadenite linfocítica focal e contagem de pontuação focal (número de focos com 50 ou mais células mononucleares por 4mm²), segundo protocolos padronizados como os descritos por Daniels et al.⁽¹⁵⁾ Além disso, um laudo anatomopatológico bem estruturado deve incluir a avaliação da presença de estruturas germinativas centrais-like e coloração para IgG4 para excluir doença relacionada à IgG4. A biópsia da glândula parótida geralmente não é necessária para o diagnóstico de SS, mas pode ser indicada para investigar aumento atípico da parótida sugestivo de patologia neoplásica.

Teste de Schirmer

O teste de Schirmer é um procedimento simples utilizado para avaliar a quantidade de produção lacrimal.^(14,15) O teste é realizado colocando uma tira de papel estéril no terço lateral da pálpebra inferior de cada olho e, em seguida, medir o comprimento da porção umedecida da tira. Um teste de Schirmer com resultado $\leq 5\text{mm}/5\text{min}$ em pelo menos um olho é considerado positivo.

Coloração ocular

A avaliação da superfície ocular é realizada por um oftalmologista experiente através da instilação tópica de corantes para determinar a integridade das camadas de epitélio da córnea e conjuntiva.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ A fluoresceína é usada para determinar a integridade do epitélio corneano, enquanto rosa-bengala é usado para avaliar a integridade da conjuntiva.

Sialometria

A produção de saliva total não estimulada é avaliada coletando-se a saliva do paciente em um tubo calibrado por 15 minutos seguindo o protocolo de coleta de saliva elaborado por Navazesh e Kumar.^(14,15) A taxa de $\leq 0,1\text{mL}/\text{min}$ de uma saliva inteira não estimulada é considerada patológica. Da mesma forma que outras doenças autoimunes complexas, o diagnóstico de SS requer elevado grau de suspeição clínica após a exclusão de diagnósticos alternativos.

Anamnese e exame físico completos são necessários para identificar sintomas e sinais sugestivos de manifestações exócrinas e sistêmicas da SS. Os achados clínicos serão, então, integrados com os laboratoriais e/ou testes específicos para confirmar a suspeita clínica. Os critérios de classificação podem contribuir com a formulação da hipótese diagnóstica de SS e facilitar o diagnóstico diferencial com outras doenças autoimunes ou não autoimunes que mimetizem SS.

Instrumentos de medida

Tão importante quanto as medidas objetivas é a avaliação dos sintomas da SSp centrada na percepção do paciente,⁽¹⁸⁾ tanto para determinar a melhora clínica em ensaios clínicos quanto para observar a evolução do paciente na prática clínica. Dentre os instrumentos, tem-se o Eular Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) e o Profile of Fatigue and Discomfort (Profad), e a sua versão curta Profile of Fatigue and Discomfort - Sicca Symptoms Inventory (Profad-SSI). Tais instrumentos são adaptados e validados para a cultura da linguagem brasileira.^(18,19) Comparações entre Profad, SSI e Esspri mostraram que todos se correlacionam significativamente entre si.

O EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI) é um índice clínico de atividade de doença. Inclui 12 domínios (constitucional, linfadenopatia, glandular, articular, cutâneo, pulmonar, renal, muscular, sistema nervoso periférico, sistema nervoso central, hematológico e biológico), dividido em 3 a 4 níveis de atividade. A versão em língua portuguesa do ESSDAI mostrou-se adaptável, reprodutível e válida para a cultura brasileira.^(18,19)

TRATAMENTO

As recomendações brasileiras e internacionais apresentam em comum o alvo na qualidade de vida, alívio dos sintomas e tratamento direcionado às síndromes clínicas manifestas.^(14-17,20) O manejo de

pacientes com SS requer um tratamento integrado multidisciplinar, conduzido pelo reumatologista, haja vista que SS é uma prerrogativa desta especialidade.

Sintomas de Sicca

O tratamento dos sintomas de sicca é crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com SS. De modo geral, tratamentos farmacológicos e não farmacológicos objetivam preservar, substituir e estimular secreções glandulares, reduzindo a inflamação. O ressecamento ocular é o sintoma de maior impacto sobre a qualidade de vida entre pacientes com SS. Como princípio geral, o manejo do olho seco deve ser adaptado à gravidade do quadro e à resposta do paciente a cada tratamento adotado.

Evitar secagem ou vento e usar óculos de proteção pode ser útil. Limitar o tempo de exposição a atividades como ler, dirigir ou usar computador pode melhorar o desconforto dos olhos. Além disso, limitar, ou evitar, quando possível, medicamentos que reduzam a produção lágrima (Tabela 1) pode prevenir a exacerbação de sintomas de xerostomia.

Na blefarite, antibióticos tópicos ou tetraciclinas orais em baixas doses podem ser indicados para diminuir a colonização bacteriana das margens palpebrais.

Tratamento farmacológico de primeira linha para olho seco relacionado à SS é baseado em gotas de lágrima artesanais e pomadas lubrificantes. Corticosteroide tópico no manejo de pacientes com SS

com comprometimento ocular moderado ou grave da doença pode ser útil, se administrado com parcimônia. Ciclosporina tópica, isoladamente ou em associação com esteroides tópicos, tem proporcionado uma melhora significativa de sinais e sintomas oculares associados à inflamação crônica. Pilocarpina oral e a cevimelina são agonistas dos receptores muscarínicos atuando como secretagogos glandulares lacrimal e salivar. Demonstram efetividade na redução dos sintomas de olho seco.

A boca seca é um sintoma muito comum e irritante em pacientes com SS. Como medida preventiva, todos os pacientes devem ser instruídos a evitar fatores que agravam os sintomas de boca seca, como medicamentos xerogênicos e cafeína, interrupção absoluta do tabagismo e bebidas alcoólicas. Além disso, doenças concomitantes que possam levar à respiração bucal e secagem adicional da cavidade oral (por exemplo, sinusite ou rinite) devem ser prontamente identificadas e tratadas. Medidas locais usadas para reduzir sintomas de sicca incluem beber ou gargarejar frequentemente com água durante o dia, uso de agentes estimulantes mecânicos gustativos (por exemplo, mastigação de doces sem açúcar) para aumentar o fluxo salivar, umidificar o ambiente e usar um substituto de saliva para manter a via oral lubrificada.

Pacientes com SS têm um aumento do risco de desenvolver cárie e doença periodontal. Assim, devem ser encorajados a fazer exames dentários regulares, reforçar a

higiene oral, reduzir a ingestão de alimentos e bebidas que sejam ácidos ou açucarados. Infecção fúngica oral, frequentemente observada em pacientes com SS, pode ser controlada pelo aumento da higiene oral e uso de antimicóticos tópicos. Agentes antimicrobianos, como clorexidina (gel, verniz ou enxaguante bucal), podem ser indicados em pacientes com alta taxa de cárie e/ou comprometimento gengival.

O manejo de outros sintomas de síndrome sicca, como xerodermia ou nariz seco, inclui o uso de emolientes cutâneos e lubrificantes nasais conforme necessário. Lubrificantes tópicos e estrogênios são recomendados para o tratamento sintomático local de secura vaginal. Secretagogos sistêmicos podem ser benéficos também para a secura sistêmica.

Doença extraglandular

Até o momento, recomendações terapêuticas para o tratamento de manifestações sistêmicas da SS são principalmente empíricas e geralmente com base em estratégias de tratamento utilizadas para doenças autoimunes sistêmicas relacionadas, como LES e AR. A fadiga representa um dos principais sintomas negativos que afetam a qualidade de vida em pacientes com SS. A eficácia de tratamentos medicamentosos atuais para controlar esse sintoma ainda são insatisfatórios.

Hidroxicloroquina (HCQ) é geralmente recomendada como tratamento de primeira linha para dor cutânea e/ou

musculoesquelética. Metotrexato (MTX), isoladamente ou em associação com HCQ, é recomendado para envolvimento musculoesquelético não responsivo à HCQ isoladamente, e em particular para os pacientes com artrite inflamatória significativa. Se a associação de HCQ e MTX não for eficaz no tratamento de manifestações musculoesqueléticas inflamatórias, opções alternativas, incluindo corticosteroides, leflunomida, sulfassalazina, azatioprina ou ciclosporina, podem ser consideradas.

Corticosteroides geralmente não são recomendados para SS não complicada; no entanto eles devem ser utilizados preferencialmente em conjunto com outros agentes imunossupressores para manifestações orgânicas importantes, como doença pulmonar, citopenia e envolvimento neurológico.

Azatioprina ou micofenolato podem ser indicados em pacientes com complicações sistêmicas, como doença pulmonar, mielopatia e citopenia. Ciclofosfamida, comumente em associação com corticosteroides, pode ser considerada em pacientes com risco de vida ou com risco de complicações em órgãos sistêmicos como o SNC, doença renal ou pulmonar. O uso de rituximabe, um agente anti-CD20 depletor de linfócitos B, tem se mostrado efetivo em pacientes com SS sistêmica ativa, incluindo vasculite, parotidite grave, artrite inflamatória, doença pulmonar, nefropatia, neuropatia periférica e linfoma.

Resultados preliminares promissores com o belimumabe, um anticorpo monoclonal

humano que inibe o fator ativador de células B (BAFF), têm sido apontados. Os antagonistas do fator de necrose tumoral (por exemplo, infliximabe e etanercepte) falharam na melhora clínica ou sorológica em pacientes com SS, não sendo recomendados. Outros agentes biológicos, como anakinra (anti-IL-1), tocilizumabe (anti-IL-6) e efa- lizumabe (anti-CD11a), não são atualmente recomendados para SS em razão das evidências insuficientes de eficácia.

Cuidado ginecológico e obstétrico

Apesar de sua importância, os cuidados ginecológicos e obstétricos das pacientes com SS não são tão adequadamente incorporados na prática clínica, como são os sintomas de sicca ou manifestações extraglandulares. A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) delineou um conjunto de recomendações que incluem:⁽²⁰⁾

1. Investigação ativa sobre queixas genitais e sexuais, uma vez que elas não são relatadas espontaneamente ao reumatologista.
2. Referendar ao ginecologista familiarizado com as questões ginecológicas da doença.
3. Todas as gestantes com SS devem ser assistidas em centro de referência multidisciplinar para o cuidado da gestação em paciente autoimune.
4. Planejamento familiar para que a gravidez ocorra em período de remissão sustentada da doença por, no mínimo, 6 meses consecutivos.
5. Ajuste de medicamentos compatíveis com a gravidez e suplementos vitamínicos específicos para mulheres grávidas. O uso de hidroxicloroquina deve ser incentivado em gestantes anti-Ro/SSA positivas e é obrigatório em gestantes com história prévia de bloqueio fetal cardíaco ou outras formas de lúpus neonatal.
6. Cuidado pré-natal e parto conduzidos em ambiente especializado.
7. A hidroxicloroquina (5mg/kg/d) deve ser prescrita para todas as gestantes anti-Ro/SSA positivas devido ao seu impacto na redução da recorrência da LNN (que pode chegar a 20%) em gestações subsequentes, em comparação com pacientes que não usam o medicamento.
8. Tratamentos controversos na gestação incluem: corticosteroides, imunoglobulina humana, beta-simpaticomiméticos ou plasmaférese. A dexametasona pode ser útil na reversão de cardites e bloqueios incompletos, além de melhorar as condições hemodinâmicas do feto.
9. O eletrocardiograma e o ecocardiograma fetal semanal são recomendados no intervalo de maior risco para o início do bloqueio cardíaco do recém-nascido (12 a 22 semanas).
10. Todos os recém-nascidos também devem ser avaliados com hemograma e avaliação hepática. O risco de essas crianças desenvolverem uma doença autoimune no futuro não aumenta.

11. O aleitamento materno deve ser incentivado. Não há contraindicação pela doença.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Publicações recentes têm investigado novos e potenciais alvos terapêuticos para tratar o paciente com SS, tanto *in vitro* como em modelos animais da doença.^(10,11) Os efeitos imunomoduladores das células-tronco mesenquimais (CTM) permanecem uma das áreas mais intensamente exploradas dos últimos anos. A infusão de CTM humanas isoladas de glândulas labiais saudáveis ou cordão umbilical em camundongos não obesos-diabéticos (NOD) parece melhorar a secreção salivar, a diferenciação de células T reguladoras (Treg) e a produção de IL-10 por células T, enquanto reduz o infiltrado inflamatório nas glândulas salivares, a diferenciação de células T helper 17 (Th17) e também a quantidade de autoanticorpos circulantes anti-Ro/SSA e anti- α -fodrin.⁽¹³⁾ Estratégias de vacinação com interferon parecem promover melhoria do fluxo salivar e da atividade doença por reduzir o infiltrado glandular em modelos de camundongos de SS.⁽¹⁴⁾

A eficácia da hidroxicloroquina tem sido confirmada por ensaios clínicos tanto pela sua eficácia para o tratamento das manifestações cutâneas, assim como por ser importante agente poupador de esteroides.⁽¹³⁾ Em ensaios recentes, ianalumabe, um inibidor do receptor BAFF, e iguratimode,

um inibidor da atividade do NF-kB, parecem melhorar a atividade da doença na fase IIb.

Quanto ao cuidado, novos indicadores compostos precisam ser validados em ensaios prospectivos para melhorar o recrutamento de pacientes em ensaios clínicos e o manejo da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Síndrome de Sjögren é uma doença multissistêmica de natureza autoimune. A etiologia e muitos aspectos da patogênese da síndrome de Sjögren ainda são indefinidos. Vários fatores, como predisposição genética e gatilhos ambientais, influenciam a evolução da SS. Somente após o surgimento de danos irreversíveis aos órgãos, resultando em sintomas clínicos, o diagnóstico pode ser estabelecido. Portanto, a condução do seu manejo clínico e terapêutico é uma prerrogativa do reumatologista, especialidade destacada por identificar e interpretar a convergência de múltiplas síndromes clínicas em uma (ou mais de uma) entidade nosológica de natureza autoimune. É nesta perspectiva que o cuidado multidisciplinar e multiprofissional do paciente com síndrome de Sjögren se fundamenta. Aliadas à identificação das síndromes clínicas superpostas, as medidas propedêuticas e intervenções medicamentosas estão em franca evolução, o que requer treinamento em serviço profundo e educação continuada permanente a fim de garantir a qualidade da assistência de que o paciente necessita.

REFERÊNCIAS

1. Zhan Q, Zhang J, Lin Y, Chen W, Fan X, Zhang D. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome: Review and update. *Front Immunol.* 2023; 14:1127417. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127417. eCollection 2023.
2. Sjogren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1933; 11(Suppl): 1 – 151.
3. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (11): 1983-9.
4. Cornec D, Chiche L. Is primary Sjögren's syndrome an orphan disease? A critical appraisal of prevalence studies in Europe. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):e25. 8.
5. Valim V, Pereira AM, Serrano EV, Brito Filho OH, Musso C, Ciconelli RM, et al. Prevalência de síndrome de Sjögren em uma região metropolitana do Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53 (1): 24-34.
6. Martelli Jr, H, Gueiros AL, Lucena EG, Coletta RD, et al. Increase in the number of Sjögren's syndrome cases in Brazil in the COVID-19 Era. *Oral Dis.* 2022; 28 Suppl 2:2588-2590. doi: 10.1111/odi.13925.
7. Manfrè V, Chatzis LG, Cafaro G, Fonzetti S, Calvacchi S, Fulvio G, Navarro Garcia IC, La Rocca G, Ferro F, Perricone C, Bartoloni E, Baldini C. Sjögren's syndrome: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol.* 2022; 40 (12): 2211-2224. doi: 10.55563/clinexprheumatol/43z8gu. Epub 2022 Dec 20.
8. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;7(2):16047.
9. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med.* 2022; 22 (1): 9-25. doi: 10.1007/s10238-021-00728-6.
10. Virdee S, Greenan-Barrett J, Ciurtin C. A systematic review of primary Sjogren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin Rheumatol.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3745-z>.
11. Kuklinski E, Asbell PA. Sjogren's syndrome from the perspective of ophthalmology. *Clin Immunol.* 2017;182:55-61.
12. Baer AN, Walitt B. Update on Sjogren syndrome and other causes of sicca in older adults. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(3):419-36.
13. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, Cipriani P, Giacomelli R, Gerli R. The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (Suppl. 118): S192-S198.
14. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45.
15. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schjødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome (SS) among 1726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2021-30.
16. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, et al. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjogren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1980.
17. Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli L, Tincani A. The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: what's new? *BMC Med.* 2017;15(1):69.
18. Bowman SJ, Hamburger J, Richards A, Barry RJ, Rauz S. Patient-reported outcomes in primary Sjögren's syndrome: comparison of the long and short versions of the Profile of Fatigue and Discomfort – Sicca Symptoms Inventory. *Rheumatology.* 2009;48:140-3.
19. Paganotti MA, Miyamoto ST, Serrano EV, Altoe R, Valim V. Adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas do Eular Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (Esspri). In: XXIX Congresso Brasileiro de Reumatologia, Vitória (ES). *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:23-4.
20. Oliveira FR, Valim V, Pasoto SG, Fernandes MLMS, Lopes MLL, Fialho SCMS et al. 2021. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the gynecological and obstetric care of patients with Sjogren's syndrome. *Advances in Rheumatology (2021)* 61:54 <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00208-1>