

*O reumatologista revisita a:*

## **Síndrome de Sjögren**

### **INTRODUÇÃO**

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença relativamente recente. Surgiu como entidade clínica após descrição de 19 casos pelo oftalmologista sueco Henrik Samuel Conrad Sjögren, em 1933. Pode ser definida como uma exocrinopatia inflamatória autoimune afetando as glândulas salivares e lacrimais, levando ao quadro de olho seco, boca seca e hipertrofia de parótidas.

Classifica-se como forma primária ou quando acompanha outras doenças reumáticas autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose sistêmica, forma secundária.

Devido a seu acometimento mais leve, sua associação mais com a morbidade e não a mortalidade tem se verificado um subdiagnóstico em relação às outras doenças autoimunes citadas, portanto esta revisão visa alertar a sua importância e analisar algumas de suas características desde a abordagem diagnóstica, tratamento convencional até as novas terapias.

### **FREQUÊNCIA<sup>(1)</sup>**

Nos EUA se acredita em 2 a 4 milhões de pessoas com a síndrome, mas aproximadamente 1 milhão com diagnóstico estabelecido. Isso se deve à heterogeneidade e inespecificidade de apresentação.

Nos países europeus se estima uma prevalência de 0,6% a 3,3% e incidência de 4 casos por 100.000.

### **SEXO<sup>(1)</sup>**

A SS acomete principalmente mulheres na razão de 9:1.

### **IDADE<sup>(1)</sup>**

A SS pode ocorrer em todas as idades, mas tipicamente tem início entre a quarta e sexta década.

### **Rafael Barbieri**

*Médico residente (R3) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-SP "FMO").*

### **Adriano Chiereghin**

*Acadêmico do 1º ano (E1) do Curso de Especialização do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP "FMO".*

### **ASPECTOS CLÍNICOS<sup>(1,2)</sup>**

O modo de apresentação pode ser dividido em manifestações relacionadas à exocrinopatia e características sistêmicas extraglandulares.

#### **Exocrinopatia**

Como resultado de exocrinopatia, o paciente com déficit de produção de lágrimas irá queixar-se de sensação de areia nos olhos, intolerância a lente de contato ou a necessidade de substitutos lacrimais. Devido ao desaparecimento do componente aquoso da lágrima, muitos pacientes referem acúmulo de muco espesso nos olhos que dificulta a abertura ocular pela manhã. A boca seca é manifestada geralmente como incapacidade de deglutir alimentos secos sem auxílio de líquidos ou pela necessidade de levantar à noite para tomar goles de água. A formação de cáries é característica comum. Cerca de metade dos pacientes se queixa de edema de parótidas recorrentes, particularmente pacientes jovens, cuja fase inflamatória predomina.

No exame físico, os olhos podem estar avermelhados como resultado de erosões da superfície da conjuntiva. Ocasionalmente, a região anterior do olho está erodada com linhas de colágeno, levando à aparência de ceratite filamentar. Xerostomia pode ser detectada pela diminuição do fluxo salivar e língua seca fissurada, geralmente complicada por estomatite angular e candidíase oral crônica.

Outras glândulas, além da salivar e lacrimal, podem ser afetadas. Pele e cabelos secos são sintomas frequentemente relatados. Cerca de 30% dos pacientes têm diminuição das secreções vaginais e podem apresentar-se com dispaurenia. O envolvimento do trato gastrointestinal leva a esofagite de refluxo ou gastrite pela falta de secreção mucosa protetora, e alguns pacientes se queixam de constipação, a qual pode ser atribuída ao déficit do muco no cólon e reto.

### Manifestações extraglandulares

#### *Sintomas constitucionais*

Cerca de 50% dos pacientes se queixam de fadiga. Pacientes perdem horas na cama tentando dormir e relatam não sentir-se descansado ao acordar. Embora a causa seja indeterminada, hipotireoidismo (geralmente subclínico), o qual esta frequentemente associado a SS, pode contribuir. Nos pacientes com fibromialgia 7% apresentam SS e fibromialgia tem sido relatada em 22% dos pacientes com SS primária.

### Manifestações osteomusculares

Artrite ocorre em cerca de 30% dos pacientes com síndrome de Sjögren é poliarticular afetando pequenas articulações semelhante a artrite reumatoide (com a qual tem difícil diagnóstico diferencial, devido à alta incidência de SS secundária a AR), porém com mais recaídas e remissões sendo a rigidez menos marcante. Artropatia de Jaccoud pode ser observado em alguns pacientes (Figura 1)<sup>(2)</sup>.



**Figura 1** - Observe o desvio ulnar, as deformidades em pescoço de cisne e em "Z" nos polegares. A falta de subluxação articular definitiva e de erosões radiológicas, ao lado de anticorpos presentes anti-Ro e anti-La, favorecem o diagnóstico de SS (Patrick JW & Venables MA, 2004)<sup>(2)</sup>.

### Manifestações dermatológicas<sup>(19)</sup>

Pele seca é outra manifestação exócrina encontrada em 55% dos pacientes em recente estudo. Mais de 10% dos pacientes relatam rash cutâneo (comparado com 0% do grupo-controle) e 18% relatam queimação cutânea<sup>(3)</sup>. Em um estudo que examinou a classificação histológica e a apresentação clínica de vasculite em pacientes com SS, 9 de 70 pacientes com SS primária desenvolveram vasculite de pequenos e médios vasos. Dos 9 casos, 8 envolveram a pele. Além do rash típico de hipersensibilidade, três dos pacientes com vasculite apresentaram lesões ulcerativas ou descoloração violácea dos dedos<sup>(4)</sup>. É importante diferenciar esses achados dermatológicos daqueles da esclerodermia, com a qual a SS secundária pode aparecer. Fenômeno de Raynaud, geralmente leve, pode ser observado em aproximadamente 30% dos pacientes<sup>(5)</sup>.

### Manifestações urológicas e nefrológicas

Cistite crônica na ausência de infecção bacteriana. Os sintomas são muito semelhantes a aqueles da cistite bacteriana, porém culturas são repetidamente negativas. O diagnóstico é confirmado pela cistoscopia e biópsia, sendo importante condição quando associado a SS pela boa resposta a baixas doses de corticoides.

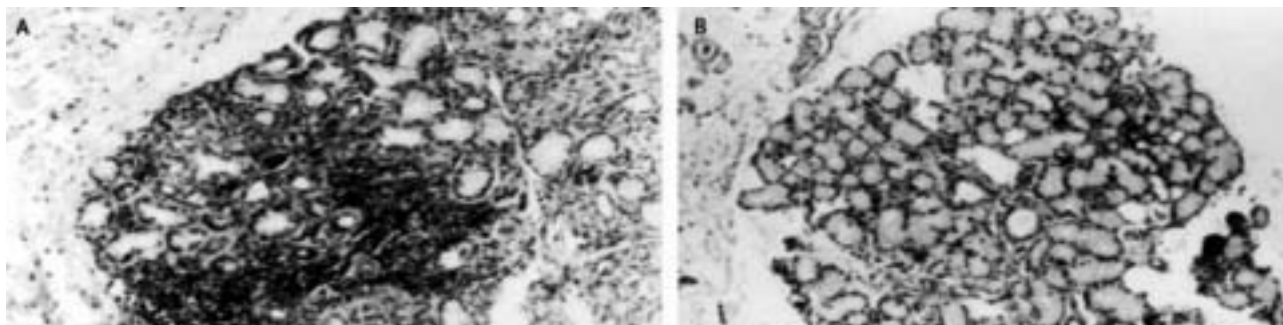
O envolvimento tubular intersticial renal leva a acidose tubular renal distal, prejuízo na capacidade de concentração e hipercalemiúria. Pode ocorrer envolvimento glomerular com hematúria e proteinúria com progressão para síndrome nefrótica. Vasculite renal pode se desenvolver levando a hipertensão e insuficiência renal.

### Manifestações neurológicas<sup>(6)</sup>

Uma das mais significantes manifestações sistêmicas, a qual pode envolver nervos cranianos e periféricos e infrequentemente o sistema nervoso central. A neuropatia periférica, primariamente sensorial, foi encontrada em 22% (10/46) de uma série de casos de SS primária; sendo a manifestação de apresentação em 5% dos casos. A neuropatia foi associada com alterações dos microvasos endoneurais, mas vasculite necrotizante não foi encontrada.

### Manifestações pulmonares<sup>(7,8)</sup>

Embora comum, o envolvimento pulmonar é raramente significativo. Tosse é geralmente o principal sintoma



**Figura 2** - Biópsia de glândula salivar menor de um paciente com síndrome de Sjögren (A) e um paciente com fibromialgia e queixa de boca seca (B), a qual representa um indivíduo saudável (Daniels TE & Wu AJ, 2000)<sup>(16)</sup>.

respiratório sendo sinal de xerotraqueia. Outras potenciais complicações pulmonares incluem alveolite linfocítica, pneumonia intersticial linfocítica, bronquiolite e fibrose. Achados a tomografia computadorizada de alta resolução durante a fase expiratória sugerem que 30% dos pacientes com SS têm doença pulmonar subclínica. Embora testes de função pulmonar possam mostrar obstrução leve de vias aéreas, os corticóides inalatórios produzem leve benefício.

### Manifestações gastrointestinais

Pacientes com SS podem ter envolvimento de todo trato gastrointestinal. Má absorção devido a infiltrados linfocíticos raramente ocorrem e dismotilidade esofágica tem sido relatada em 36% a 90% dos pacientes<sup>(9)</sup>. Testes laboratoriais de rotina frequentemente revelam pancreatite e hepatite leve; esta última deve ser diferenciada de hepatite C e hepatite autoimune<sup>(10)</sup>. A infecção pelo HCV não está associada com SS primária, mas a sialoadenite linfocítica ocorre com mais frequência em pacientes com hepatite C crônica. Estes pacientes terão xerostomia, porém sem xeroftalmia e não apresentarão anticorpos anti-Ro/anti-La. O envolvimento hepático é constatado em aproximadamente 7% dos pacientes com SS primário através da presença de anticorpos antimitocondriais e, menos frequentemente, pelos níveis anormais das enzimas hepáticas. A aparência histopatológica é semelhante a cirrose biliar primária precoce (estágio 1).

### Manifestações hematológicas<sup>(12)</sup>

Cerca de 5% dos pacientes com síndrome de Sjögren eventualmente desenvolvem linfomas. Estes podem apresentar-se como aumento progressivo, difuso ou nodular das glândulas parótidas, linfadenopatia e nódulos pulmonares. Esta transformação maligna deriva do estímulo

crônico das células B, o que leva a um risco de 44 vezes mais em relação a um indivíduo normal em adquirir linfoma não Hodgkin. Fatores de risco incluem autoanticorpos, baixos níveis de complemento, gamopatia monoclonal, crioglobulinas, edema persistente de glândula salivar com evidência histológica de lesões pré-malignas como a sialadenite mioepitelial.

### ACHADOS LABORATORIAIS<sup>(13)</sup>

As características laboratoriais mais frequentes são citopenia (33%), sendo anemia normocítica (20%), leucopenia (16%) e trombocitopenia (13%), mais comumente encontrados em pacientes com marcadores imunológicos positivos. A velocidade de hemossedimentação está elevada (22%) e presença de hipergamaglobulinemia (22%). Níveis da PCR em geral estão normais. Em relação aos marcadores imunológicos, os principais encontrados na SS primária são os anticorpos antinucleares (80%), anti-Ro/SS-A (30% a 60%) ou anti-La/SS-B (15% a 40%), fator reumatoide (40% a 50%), hipocomplementenemia (10% a 20%) e crioglobulinas (10% a 20%) estes dois últimos relacionados à doença mais grave.

### EXAMES ESPECIAIS

#### 1. Biópsia da glândula salivar

Continua sendo exame altamente específico para o diagnóstico da SS. A sialadenite linfocítica focal. Definida como agregados múltiplos densos de 50 linfócitos ou mais nas áreas perivasculares ou periductal na maioria das glândulas da amostra, é o aspecto característico da SS (Figura 2)<sup>(16)</sup>. As exigências principais para uma avaliação histológica correta são o número adequado de lóbulos informativos (acima de quatro) e a determinação de um escore focal médio (um foco é um grupo de pelo menos 50 linfócitos)<sup>(14,16)</sup>. Embora a sialadenite seja o

**Quadro 1 - Critérios de classificação para síndrome de Sjögren<sup>(17)</sup>**

**I - Sintomas oculares (mínimo um presente)**

Ressecamento ocular diário irritante há pelo menos três meses  
Sensação recorrente da presença de areia ou pedrinhas nos olhos  
Uso de lubrificante ocular mais de três vezes ao dia

**II - Sintomas orais (mínimo um presente)**

Sensação de boca seca diária por mais de três meses  
Necessidade de líquidos para deglutir alimentos secos  
Recorrente ou persistente sensação de edema glândulas salivares quando adulto

**III - Sinais oculares (mínimo um presente)**

Teste de Schirmer positivo  
Escore rosa-de-bengala

**IV - Histopatologia**

Biópsia de glândula lacrimal com escore focal de 1

**V - Acometimento de glândula salivar (mínimo um presente)**

Cintilografia glândulas salivares mostrando captação tardia, concentração reduzida e/ou excreção tardia de traçador  
Sialografia mostrando a presença de sialectasias difusas (padrão pontilhado, cavitário ou destrutivo) sem evidência de obstrução nos ductos principais  
Fluxo salivar completo sem estímulo (1,5ml em 15min)

**VI - Anormalidades laboratoriais (mínimo um presente)**

Anticorpos antinucleares  
Fator reumatoide  
Anticorpos contra antígenos Ro/SS-A ou La/SS-B, ou ambos

Obs.: Os pacientes são classificados como tendo SS primária quando satisfazem quatro ou mais dos seis critérios, sendo que o critério IV ou critério VI (anticorpos anti-Ro/La) é obrigatório (Vitali C et al., 2002) <sup>(17)</sup>.

aspecto histológico principal da SS, tal achado, na ausência de sintomas e marcadores sugestivos de SS, deve ser interpretada com cautela.

**2. Avaliação do acometimento oral**

A mensuração do fluxo salivar, com ou sem estimulação, é o método mais simples de avaliação da xerostomia e é aceitável para os pacientes, além de não exigir equipamento especial. Outros testes como a sialoquímica, sialografia ou cintilografia, úteis para fins de pesquisa, raramente tem aplicação clínica.

**3. Avaliação do acometimento ocular**

O teste de Schirmer para o olho mede quantitativamente a formação de lágrimas por meio da colocação papel filtro no saco conjuntival inferior. Se menos de 5 mm de papel é umidificado após cinco minutos, o resultado do teste é positivo. Outra opção é a determinação do escore de rosa-de-bengala colocando 25 ml da solução corante no fórnix inferior de cada olho e a exigência de que o paciente pisque duas vezes. O exame com lâm-

pada de fenda detecta epitélio conjuntival destruído devido ao ressecamento.

**DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da síndrome de Sjögren baseia-se em critérios recentemente modificados pelo “American-European Classification Criteria” com sensibilidade e especificidade de aproximadamente 95% demonstrados no Quadro 1<sup>(17)</sup>.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

A síndrome seca tem muitas causas sendo a mais comum o uso de fármacos que induzam a xerostomia e xeroftalmia (principalmente anti-hipertensivos, anti-histamínicos e antidepressivos), em especial no caso de idosos. Após essa causa ser excluída, há duas outras causas importantes de síndrome seca. Primeiramente, alguns processos podem simular o quadro clínico de SS devido à infiltração não linfocítica das glândulas exócrinas

**Tabela 1 - Abordagem terapêutica nas manifestações extraglandulares**

<b>Manifestação</b>	<b>Terapia</b>
<b>Osteomuscular</b> Artralgia/mialgia Artrite/miosite	Anti-inflamatórios Antimaláricos Metotrexato Anti-TNF/anti-CD20 (em estudo)
<b>Dermatológica</b> Fenômeno de Raynaud Púrpura hipergaglobulinemia Crioglobulinemia mista	Corticoides tópicos e sistêmicos Tacrolimus(tópico) Antimaláricos
<b>Nefrológica</b> Cistite crônica Acidose tubular renal	Corticoides sistêmicos em baixas doses Álcalis: bicarbonato de sódio/ citrato de potássio
<b>Neurológica</b> Neuropatia periférica	Sem terapia comprovada
<b>Pulmonar</b> Pneumonia intersticial linfocítica, bronquiolite e fibrose	Corticoides sistêmico e azatioprina
<b>Gastrointestinal</b> DRGE Cirrose biliar primária	Inibidores da bomba de prótons Ácido ursodeoxicólico

por granulomas (sarcoidose e tuberculose), proteínas amiloides (amiloidose) ou células malignas (neoplasia hematológica), em segundo lugar fatores extrínsecos, principalmente infecções virais crônicas, como a hepatite C ou pelo HIV, podem induzir uma infiltração linfocítica das glândulas exócrinas.

### **TRATAMENTO**

Até o presente, não existe tratamento capaz de modificar a evolução da SS. A abordagem terapêutica se baseia em substituição ou estimulação sintomática das secreções glandulares e terapia órgão-específico no acometimento extraglandular.

Para o prejuízo da função das glândulas exócrina inicialmente se utilizam substitutos lacrimais e salivares. A maioria das lágrimas artificiais contém polímeros que aumentam o tempo de permanência destas no olho. Outra opção são os agentes mucolíticos (por exemplo acetilcisteína 10%) que são indicados em pacientes que acumulam muco espesso nos olhos, sendo utilizados principalmente à noite. Atualmente imunossuppressores oculares como ciclosporina e prednisolona colírio têm sido utilizados baseados no potencial inflamatório das células se-

cretoras de muco. Em pacientes selecionados, pode ser benéfico o bloqueio da drenagem lacrimal via ducto lacrimal com plugs e em caso de boa resposta se realiza o bloqueio cirúrgico.

Em relação à boca seca, saliva artificial está disponível em spray ou pastilha. Alguns pacientes preferem carregar garrafas de água mineral ou usar chicletes como estimuladores.

Uma opção de tratamento é a estimulação por agonistas muscarínicos representados pela pilocarpina e pelo cevimeline, este último com atividade mais seletiva, portanto com menos efeitos colaterais. Deve-se evitar estas drogas em pacientes com doença isquêmica cardíaca, diarreia e polaciúria.

No tratamento do edema de parótida deve-se em caso de processo inflamatório recidivante utilizar-se de corticoide inicialmente com 10 a 20 mg por 10 dias e redução gradual até sua retirada nos 10 dias seguintes. No caso de processo infeccioso com drenagem purulenta se associa antibiótico. No edema persistente crônico se deve observar e evitar-se parotidectomia pelos efeitos colaterais sobre o nervo facial.

Nas manifestações extraglandulares a abordagem terapêutica está resumida na Tabela 1.

**NOVAS TERAPIAS<sup>(18)</sup>**

Com o avanço no conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos na etiopatogenia da síndrome de Sjögren surgem estudos demonstrando novas abordagens terapêuticas principalmente com o uso de agentes biológicos, principalmente drogas anti-CD20 (rituximabe) e anti-CD22 (epratuzumabe). Outros, no entanto, como o anti-TNF infliximabe não se mostrou eficaz em recente publicação.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Stuart S, Kassan, MD; Haralampos M, Moutsopoulos, MD, FRCP(Edin) Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med, vol. 164, June 28, 2004.
2. Patrick J.W. Venables\* MA, MD, FRCP Sjögren's syndrome. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. Vol. 18, No. 3, pp. 313-329, 2004.
3. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghghat N, ZippM. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. J Oral Pathol Med. 2001; 30:1-6.
4. Tsokos M, Lazarou SA, Moutsopoulos HM. Vasculitis in primary Sjögren's syndrome: histologic classification and clinical presentation. AmJClinPathol. 1987; 88:26-3.
5. Anaya JM, Talal N. Sjögren's syndrome. In: Kassirer JP, Greene HL, eds. Current Therapy in AdultMedicine. 4th ed. Baltimore, Md: Mosby; 1997; 1291-1298.
6. Gemignani F, Marbini A, Pavesi G, et al. Peripheral neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994; 57:983-986.
7. Papisir SA, ManiatiM, Constantopoulos SH, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. Ann Rheum Dis. 1999; 58:61-64.
8. Franquet T, Dý'az C, Domingo P, et al. Air trapping in primary Sjögren's syndrome: correlation of expiratory CT with pulmonary function tests. J Comput Assist Tomogr. 1999; 23:169-173.
9. Tsianos EB, Chiras CD, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 1985; 44:610-613.
10. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet. 1992;339:321-323.
11. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. Clin Immunol Immunopathol. 1994;72:162-165.
12. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Annals of Internal Medicine 1978; 89: 888-892
13. Current Reumatologia Diagnóstico e Tratamento 2ª Edição Cap 27 pg 237 - 245.
14. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1984; 27: 147-56.
15. Sjögren's syndrome Robert I Fox Lancet 2005; 366:321-31.
16. Daniels TE, Wu AJ. Xerostomia: clinical evaluation and treatment in general practice. J Calif Dent Assoc 2000; 28:933-41.
17. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61:554-8.
18. M. Ramos-Casals and P. Brito-Zerón Emerging biological therapies in primary Sjögren's syndrome. Rheumatology, September 2007; 46:1389-1396.
19. Sjögren's syndrome in Dermatology. B. Robert I. Fox, MDA\*, Alice Y. Liu, MD. Clinics in Dermatology (2006) 24, 393-413.