



Da Descoberta às Perspectivas da Síndrome de Sjögren: uma Revisão de Literatura

*Fernando Cesar Martins Betim¹, Susan Webber de Souza²,
Rosane Aparecida de Oliveira Gomes³, Camila Nunes de Moraes Ribeiro⁴*

Resumo

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença inflamatória crônica, de provável etiologia autoimune, que afeta as glândulas salivares e lacrimais, determinando os quadros clínicos de xerostomia e ceratoconjuntivite seca. A patologia pode ser classificada em três fases, variando de predisposição para a doença, até o seu desenvolvimento. Em termos de diagnóstico, nenhum sinal, achado clínico ou imunomarcador descrito até o momento é aceito como ideal para o diagnóstico da SS. Entretanto, seu estabelecimento é fundamental para o tratamento, que tem por objetivo o alívio dos sinais e sintomas, com consequente melhora na qualidade de vida dos pacientes, além da modificação no curso da doença a fim de que as sequelas sejam evitadas ou minimizadas. Neste contexto, estudos em pacientes com doenças autoimunes, tratados com a medicação Rituximab, abrem novos horizontes sobre sua utilização, com eficácia comprovada e melhora das funções afetadas. Sua utilização, desta forma, abre novas perspectivas terapêuticas, embora os dados coletados neste artigo de revisão, não tenham apresentado estudos aprofundados que a longo prazo tivessem relatado a sua utilização em pacientes especificamente com SS. O atual trabalho teve por objetivos rever os dados publicados e descrever as características gerais da SS.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren. Diagnóstico. Tratamento. Perspectivas.

Abstract

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic inflammatory disease of probable autoimmune etiology that affects the salivary and lacrimal glands, determining the clinical cases of xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. The condition can be classified into three phases, ranging from predisposition to the disease until its development. The first phase is asymptomatic, including internal or intrinsic, hormonal, genetic material. The second phase is termed initiation factors phase, characterized by changes that are present in the mechanisms of apoptosis. The third phase is an inflammatory response and is responsible for the destruction of the secretory epithelium of the glands affected. No sign or clinical finding and immunomarcador are described so far is accepted as ideal for the diagnosis of SS. Establishing the diagnosis of SS is essential for treatment. There are, so far, cure for SS. Treatment aims to relieve the signs and symptoms, with consequent improvement in the quality of life of patients, and also modifying the course of the disease so that the consequences are avoided or minimized. Studies in patients with autoimmune diseases treated with rituximab, opens new perspectives on its use with recognized efficacy and an improvement of the affected functions. The use of rituximab opens new therapeutic perspectives, but based on the research done, do not yet exist, in-depth studies to report the long-term use in patients with SS. The current study aimed to review the published data and describe the general characteristics of the SS.

Keywords: Sjögren's syndrome. Diagnosis. Treatment. Perspectives.

1 Biotecnólogo pela Universidade Tuiuti do Paraná. Mestrando em Ciências Farmacêuticas pela UFPR, Curitiba, PR

2 Biotecnólogo pela Universidade Tuiuti do Paraná. Mestrando em Ciências Farmacêuticas pela UFPR, Curitiba, PR

3 Biotecnóloga, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR

4 Doutora em Ciências Biomédicas pela USP. Coordenadora do Curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR



1 Introdução

A síndrome de Sjögren (SS) é uma afecção autoimune sistêmica que afeta as glândulas salivares e lacrimais, devido à migração linfocitária por estas glândulas, causando lesão tecidual e diminuição na produção de lágrimas e saliva, provocando secura nos olhos e na boca, determinando os quadros clínicos de xerostomia e ceratoconjuntivite seca, respectivamente. Também já se sugeriu a indução de apoptose como possível mecanismo responsável pelos danos e diminuição das funções glandulares nestes locais (ALPÖZ *et al.*, 2008), não se limitando somente a estes locais, podendo se apresentar também na pele, nariz e vagina, assim como rins, vasos sanguíneos, pulmões, fígado, pâncreas e cérebro (FREITAS *et al.*, 2004). Embora se reconheça que as combinações de fatores imunológicos, genéticos e ambientais tenham papel nestas lesões autoimunes, pouco ainda se sabe sobre a patogênese da SS em humanos (ALPÖZ *et al.*, 2008).

Esta doença acomete principalmente o sexo feminino, com uma prevalência de nove mulheres para cada homem, sendo comum sua manifestação a partir da quarta década de vida, raramente ocorrendo em crianças e jovens (LIQUIDATO, 2002). Sua predominância no sexo feminino e o início tardio da SS sugeriram a necessidade de maior investigação acerca de hormônios sexuais e seu papel potencial na etiologia da SS, já que também, em geral, os hormônios andrógenos têm sido considerados reguladores de doenças autoimunes (DELALEU, 2008).

Em relação às alterações funcionais, a xeroftalmia é considerada o sintoma mais referido pelos pacientes com SS primária. Denominada ceratoconjuntivite seca, o paciente com os olhos secos pode experimentar sensação de corpo estranho nos olhos, ardência, fotofobia, cansaço ocular e diminuição da acuidade visual (MAVRAGANI, 2007).

Dentre os sintomas orais, encontram-se a xerostomia, com língua fissurada e atrofia papilar, mucosa oral eritematosa e sensível, queilite angular e, de 1/3 à metade dos pacientes, uma tumefação difusa e firme das glândulas salivares que aumenta durante o curso da doença (NEVILLE, 1995).

A SS é uma doença que não em cura, e o atual tratamento visa diminuir a sintomatologia da doença, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes.

Assim, o atual trabalho teve por objetivos rever os dados publicados sobre características gerais como: diagnóstico, causas, sintomas, tratamento, descrevendo também as lesões causadas por essa patologia e por fim as perspectivas de SS.

2 Material e Métodos

A pesquisa foi realizada utilizando as bases de dados *Pubmed*, *Scielo*, *Google Acadêmico*, Portal de periódicos da CAPES, utilizando os seguintes descritores: Síndrome de Sjögren, Sjögren - diagnóstico e tratamento. Adicionalmente, referências destes artigos, capítulos de livros e estudos históricos foram avaliados e selecionados para a execução deste artigo. Artigos, resumos e publicações em revistas foram incluídos. A bibliografia consultada compreende o período de 1994 até 2014.

3 Discussão

3.1 Características Gerais

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença sistêmica inflamatória crônica, de provável etiologia autoimune, com distribuição mundial. As glândulas lacrimais e salivares são os principais órgãos afetados pela infiltração linfo-plasmocitária, originando disfunções que desencadeiam quadro clássico de xerofalmia (olhos secos) e xerostomia (boca seca). Outras glândulas exócrinas também podem ser acometidas como o pâncreas, glândulas sudoríparas, glândulas mucosas dos tratos respiratório, gastrointestinal e urogenital (JONSSON *et al.*, 2002; REHMAN, 2003).

Na SS a patologia pode ser classificada em três fases variando de predisposição para a doença até seu desenvolvimento (BARCELLOS e ANDRADE, 2005). A primeira fase é assintomática, incluindo fatores internos ou intrínsecos no indivíduo, de material genético (BOWMAN *et al.*, 2004; CARTIER *et al.*, 2005) e hormonais, relacionados com maior frequência nas mulheres, considerando o estrogênio como imunoestimulante e os andrógenos como imunossupressores nos processos autoimunes (AGUILERA *et al.*, 2002).

A segunda fase é a de iniciação, caracterizada por alterações que estão presentes nos mecanismos de apoptose celular, favorecida por elementos locais e ambientais; extrínsecos ao indivíduo (BAAR *et al.*, 1999; HENRIKSON *et al.*, 2000).

A terceira fase é uma resposta inflamatória responsável pela destruição do epitélio secretor das glândulas afetadas, ocasionando as alterações morfológicas e os distúrbios funcionais envolvidos na patologia (KOKUINA *et al.*, 1996; CAÑAS, 2001).

Com o início da terceira fase da doença, as manifestações fisiopatológicas correspondentes a síndrome começam a aparecer. As manifestações oculares são mais frequentes e variáveis e estão relacionadas à diminuição da secreção lacrimal (KASSAN e MOUTSOPOULOS, 2004). Há fraca relação entre a intensidade dos sintomas e a gravidade das alterações encontradas na superfície ocular (HAY *et al.*, 1998).

O espectro clínico é bastante variável e os pacientes podem não apresentar sintomas ou até queixarem-se de importantes limitações nas suas atividades diárias, com piora da qualidade de vida devido à irritação ocular, sensação de corpo estranho, queimação ocular, fotofobia e turvação visual. Os sintomas costumam piorar em ambientes secos (ar condicionado, poeira, vento), durante a leitura e uso do computador (KALK *et al.*, 2002 ; KASSAN e MOUTSOPOULOS, 2004).

A deficiência na produção de lágrima pode levar à hiperemia ocular, defeitos epiteliais, aumento da quantidade de muco na superfície ocular, ceratite filamentar, úlceras de córnea e perfuração ocular nos casos mais severos (FELBERB e DANTAS, 2006).

As manifestações orais incluem a boca seca, cáries frequentes, necessidade da ingestão de líquidos durante a noite com comprometimento da qualidade do sono, dificuldade na deglutição de alimentos sólidos incluindo dor à deglutição, aftas e úlceras na mucosa labial, infecções bucais (principalmente candidíase).

As manifestações respiratórias, músculo-esqueléticas, genito-urinárias, cutâneas, vasculares e psiquiátricas são menos frequentes, porém seguem descritas como quadros de manifestação da doença aparecendo na fase iniciação ou na fase avançada da doença (KASSAN e MOUTSOPOULOS, 2004).

Muitos critérios diagnósticos e classificações foram sugeridos para esta síndrome, embora nenhum tenha sido validado e aceito universalmente até 1996, quando um grupo europeu publicou estudo multicêntrico que desenvolveu e validou critérios da classificação para a doença. Em 2002, após discussão e avaliação desses critérios uma versão revisada sobre os critérios diagnósticos foi apresentada à comunidade internacional de reumatologistas. Essa é a versão atualmente utilizada e ficou conhecida como Consenso Americano-Europeu, incluindo a avaliação de manifestações subjetivas e objetivas da síndrome, presença de auto-anticorpos anti-Ro (SSA) e anti-La (SSB), além de achados histopatológicos de glândulas salivares menores de acordo com as tabelas 1.

TABELA 1- Critérios para classificação SS

Critérios de classificação para síndrome de Sjögren
Sintomas oculares: resposta positiva para pelo menos uma das seguintes questões: Você tem olho seco, diariamente, persistentemente, há mais de 3 meses? Você tem a sensação recorrente de areia nos olhos? Você necessita do uso de lágrima artificial mais de 3 vezes ao dia?
Sintomas orais: resposta positiva para pelo menos uma das seguintes questões: Você tem sensação de boca seca, diariamente, há mais de três meses? Você tem inchaço das glândulas salivares, recorrente ou persistente, enquanto adulto? Você frequentemente ingere líquidos para facilitar a deglutição, principalmente de alimentos secos?
Sinais oculares
Alterações histológicas
Envolvimento da glândula salivar: resposta positiva para pelo menos um dos seguintes testes: Cintilografia da glândula salivar: mostrando atraso na captação, redução da concentração e/ou atraso na excreção do contraste. Sialografia de parótida: com a presença de sialectasias difusas (padrão pontilhado, cavitário ou destrutivo), sem evidencia de obstrução nos ductos maiores. Fluxo salivar não estimulado: $\leq 1,5$ mL em 15 minutos
Auto-anticorpos: presença de pelo menos um dos seguintes auto-anticorpos séricos: Anti-Ro (SS-A) Anti-La (SS-B)

FONTE: VITALI *et al.*, 2002

Após seguir os critérios de classificação descritos na tabela 1, é considerado como portador da Síndrome de Sjögren primária o paciente que apresentar pelo menos 4 dos critérios acima descritos, desde que o critério IV ou VI sejam positivos. Ou presença de pelo menos 3 dos quatro critérios objetivos (III, IV, V e VI).

Para ser considerado como portador da Síndrome de Sjögren Secundária o paciente deve ter a presença do critério I ou II mais pelo menos dois dos seguintes critérios: III, IV e V.

Portadores de doenças como Sarcoidose, Hepatite C, Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), que possuem Linfoma pré-existente e doença enxerto contra hospedeiro, fizeram o uso

radioterapia de cabeça e pescoço no passado ou usam fármacos anticolinérgicos estão excluídos da classificação adotada (VITALI *et al.*, 2002).

Assim, caracterizam-se a síndrome de Sjögren (SS) por um espectro clínico diverso, variando de locais de exocrinopatia para extraglandular, manifestações sistêmicas que afetam vários órgãos (pulmão, fígado, rins, sistema nervoso central). A destruição dos tecidos afetados, principalmente glândulas salivares e lacrimais, está associada com infiltrados linfocíticos densos. Outra característica a doença é hiperatividade de células B, comprovada pela abundante produção de auto-anticorpos (TZIOUFAS *et al.*, 2012).

A detecção da auto-reatividade dos anticorpos contra auto-antígenos intracelulares é essencial para o prognóstico da doença, para o diagnóstico e para a classificação clínica de pacientes com doenças autoimunes. Nos últimos quinze anos, dados emergentes conduziram à caracterização de produção de auto-anticorpos como um processo antigênico, uma vez que determinados auto-anticorpos são específicos da doença e a maioria dos auto-anticorpos detectados são da classe IgG, sugerindo a participação dos linfócitos TCD4 na mudança de classes de anticorpos, dependente de antígeno. As respostas autoimunes são principalmente policlonais, visando múltiplos epítomos na mesma conformação ou vários auto-antígenos (YIANNAKI *et al.*, 2000; ROUSIAS *et al.*, 2006; ROUSIAS *et al.*, 2010).

Auto-anticorpos séricos sempre estão presentes na doença, sendo os mais comuns o Fator Reumatóide (FR) e o Fator Antinúcleo (FAN), os quais são considerados não-específicos para o diagnóstico da doença. Anticorpos clássicos da SS são encontrados em até 70% dos casos, porém são pouco específicos para definição diagnóstica (TZIOUFAS & VOULGARELIS, 2007). Os auto-anticorpos na síndrome de Sjögren atuam basicamente contra os antígenos SS-A/Ro e SS-B/La, sendo este último o menos comum (20 a 50% dos casos) e mais específico para diagnóstico. A presença destes está associada a início precoce e longa duração de doença, hipertrofia de parótidas, esplenomegalia, linfadenopatia e vasculite. Outros auto-anticorpos podem surgir em menor percentual dos casos, sendo eles o antimitocondrial, antimúsculo liso, anticélulas parietais gástricas, antitireoglobulina e anticorpos dirigidos contra os condutos salivares, embora presentes no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) apresentam maior prevalência na Síndrome de Sjögren. Os anticorpos anti SS-A/Ro refletem a extensão da doença estão associados, em particular, às manifestações extra glandulares e aos resultados sorológicos da síndrome. Os acometimentos extra glandulares podem ser divididos em acometimentos periepiteliais decorrente da infiltração linfocítica adjacente a glândulas epiteliais e não periepiteliais decorrentes da hiper-reatividade de linfócitos B, formação e deposição de imunocomplexos, que acometem cerca 1/3 dos casos (TZIOUFAS & VOULGARELIS, 2007).

Apesar de extensos estudos, os mecanismos de funcionamento para a exposição de certos auto-antígenos intracelulares para o sistema imunitário continuam bastante evasivos. O desenrolar dos mecanismos patogênicos da SS revelou o papel crucial das células epiteliais na iniciação e regulação das respostas autoimunes (KYRIAKIDIS *et al.*, 2014).

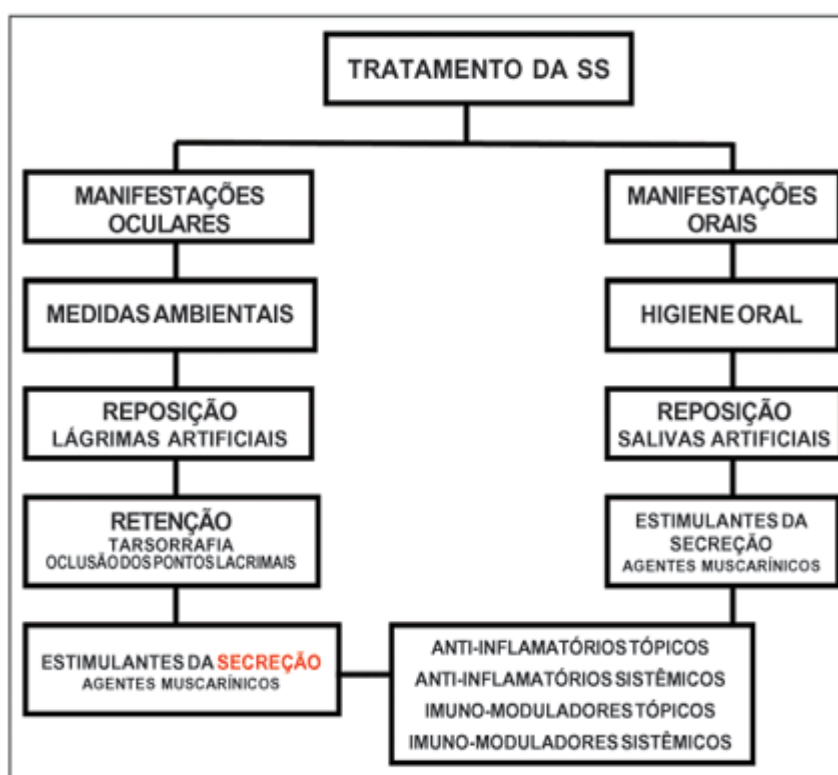
O fato de serem adotados diversos critérios diagnósticos propostos por diferentes entidades e sociedades para definir a SS, torna difícil ou quase impossível comparações entre os diversos estudos clínicos, principalmente com relação ao tratamento e aos dados epidemiológicos. Nenhum sinal, achado clínico ou imunomarcador descrito até o momento é aceito isoladamente como ideal para fechar o diagnóstico da SS ou detectar os períodos de atividade e remissão da doença (BOWMAN *et al.*, 2001).

A demonstração de biópsia de fragmento da glândula salivar menor com evidência de infiltrado linfo-plasmocitário contendo 50 ou mais linfócitos, representa um dos exames mais importantes para o diagnóstico do componente oral da SS. No entanto, alguns pacientes com quadro grave de secura bucal apresentam inflamação apenas moderada nas biópsias obtidas das glândulas salivares menores, indicando que outros mecanismos além da destruição tecidual devem estar relacionados à disfunção das glândulas exócrinas (FELBERG e DANTAS, 2006).

A Cintilografia salivar, sialografia da glândula parótida, ultrassonografia das glândulas salivares e a estimativa do fluxo salivar podem conduzir ao diagnóstico (NISHIWAKI, 2000; NICHOLS *et al.*, 2003).

O estabelecimento do diagnóstico da SS é fundamental para a instituição precoce do tratamento. Não há, até o momento, cura para a SS. O tratamento tem por objetivo o alívio dos sinais e sintomas, com consequente melhora na qualidade de vida dos pacientes, além da modificação no curso da doença a fim de que as sequelas sejam evitadas ou minimizadas. (FERLBERG *et al.*, 2006). A tabela 2 ilustra uma importante forma de tratamento para a síndrome.

TABELA 2- Tratamento do paciente com Síndrome de Sjögren



FONTE: FERLBERG *et al.*, 2006.

Administração de colírios lubrificantes sem conservantes, pomadas e géis muitas vezes são suficientes para proporcionar alívio dos sintomas oculares e prevenir complicações corneais (FOX e MICHELSON, 2000). Colírios hipotônicos ou isotônicos, à base de hialuronato de sódio mostraram-se eficazes no alívio dos sintomas (ARAGONA *et al.*, 2002).

Os colírios de soro autólogo contêm fatores de crescimento, vitamina A e interleucinas, auxiliando na estabilização da superfície ocular (NOBLE *et al.*, 2004). Oclusão dos pontos lacrimais e tarsorrafia são medidas usadas para reter maior quantidade de lágrima na superfície ocular. Medidas ambientais que visam aumentar a umidade relativa do ar nos ambientes frequentados pelos portadores da SS podem ser úteis nos casos mais graves (panos úmidos, bacias com água, aquário) (NICHOLS *et al.*, 2003).

A higiene oral é importante para prevenir infecções bucais. Para alívio da xerostomia, gomas de mascar sem açúcar, água com gotas de limão, agentes mucolíticos como abromexina e formulações de saliva artificial podem ser úteis no alívio dos sintomas (REHMAN, 2003; DERK e VIVINO, 2004).

Algumas alternativas como o uso oral de agonistas muscarínicos de uso oral, como a pilocarpina e a cevimelina, agem nos receptores muscarínicos das glândulas estimulando a secreção salivar e lacrimal com melhora objetiva e subjetivo quadro clínico e poucos efeitos colaterais associados (PETRONE *et al.*, 2002; ONO *et al.*, 2004).

A administração tópica de corticosteróides reduz o processo inflamatório, estabiliza a superfície ocular, melhora sinais e sintomas oculares, mas seu uso prolongado está associado a efeitos colaterais como desenvolvimento de glaucoma e catarata (AVUNDUK *et al.*, 2003). Ciclosporina-A tópica retarda a destruição da glândula lacrimal, promove apoptose dos linfócitos, suprime apoptose das células acinares e da conjuntiva e reduz a infiltração linfo-plasmocitária no tecido glandular. Como resultado, há aumento de lágrimas e alívio dos sintomas com poucos efeitos colaterais descritos (GUNDUZ & OZDEMOR, 1994).

Alguns estudos demonstraram melhora nos sinais e sintomas de pacientes portadores de SS com administração tópica de andrógenos (SULLIVAN *et al.*, 2002).

Agentes imuno-moduladores que diminuem a intensidade da resposta imune, reduzem a linfo-proliferação e a produção dos auto-anticorpos podem estar indicados. Dieta rica em ômega-3 (peixes, azeite de oliva, óleo de semente de linhaça) apresenta alguma atividade antiinflamatória e podem melhorar a superfície ocular com algum alívio dos sintomas (BROWN *et al.*, 1998). A administração de altas doses de interferon- α por via oral durante algumas semanas melhorou o fluxo salivar de pacientes com SS, aliviando os sintomas da boca seca (FERRACCIOLI *et al.*, 1996).

O uso sistêmico de corticosteróides melhora os sinais e sintomas da doença, mas devido aos seus efeitos colaterais, ficam reservados para as manifestações extra-glandulares da SS. Hidroxicloroquina, ciclofosfamida e *methotrexate* são utilizadas nos casos mais graves e de difícil controle (FERRACCIOLI *et al.*, 1996; FOX, 2000).



3.2 Perspectivas

Pacientes que sofrem com a Síndrome de Sjögren apresentaram um pior estado mental e mais dificuldades em identificar os sentimentos, em comparação com os que não apresentam a doença. Nos pacientes com Síndrome de Sjögren, os níveis de supressão de emoção também se correlacionaram com um pior estado mental dos pacientes, um efeito que foi observado em menor escala no grupo controle (FÁVARO *et al.*, 2006).

A Síndrome de Sjögren não representa risco iminente de vida, mas certamente provoca profundas alterações na vida do paciente. Com uma conduta terapêutica apropriada, a qualidade de vida pode ser melhorada. Como a doença não tem cura, o diagnóstico e a intervenção precoces podem afetar o curso da doença. O tratamento dependerá dos sintomas e do seu grau de severidade (FÁVARO *et al.*, 2006).

Em 2005 Gottenberg *et al.*, publicaram estudos retrospectivos de uma série de 43 pacientes, com várias doenças autoimunes sistêmicas refratárias, tratados com rituximab. Mesmo sem a liberação comercial do produto para tratamento de doenças autoimunes, o rituximab é utilizado em vários pacientes com formas graves e refratárias ao tratamento convencional. Os dados mostraram boa tolerância e eficácia clínica, com acentuada redução da necessidade dos corticosteroides em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjögren, vasculites e polimiosite. O rituximab foi utilizado na dose de 375mg/semana em 35 desses pacientes, em cursos de quatro semanas, com 70% de resposta (GOTTENBERG *et al.*, 2005).

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano dirigido contra CD20, que é um antígeno encontrado na superfície dos linfócitos B normais e malignos. O anticorpo é uma imunoglobulina IgG1 contendo sequências de regiões variáveis da cadeia leve e pesada e sequências de regiões constantes em humanos. O rituximab já vem sendo usado em tratamento de doenças autoimunes e alguns linfomas, inclusive aprovado pela FDA (*Federal Drug Administration*) como fármaco suplementar de quimioterapia em indivíduos com artrite reumatoide, tireoidite autoimune, lúpus eritematoso sistêmico ou com outras patologias (DU *et al.*, 2007).

O CD20 é uma fosfoproteína transmembranar presente a superfície de células B e apesar da sua função específica não ser muito bem conhecida, estudos bioquímicos evidenciam que pode estar envolvida na maturação de células B (DEVAICHELE-PENSEC, 2007).

Imunologicamente, o fragmento Fab do rituximab forma um complexo com o epítipo do CD20, isto é, a molécula CD20 associa-se ao CDR (*Complementarity Determining Regions*) do rituximab estabelecendo uma correlação: a célula pode posteriormente ser destruída por processos de apoptose, citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC) ou citotoxicidade dependente do complemento (DU *et al.*, 2007).

O infiltrado linfocitário das glândulas salivares da SS é constituído por células T e células B, sendo as últimas relacionadas com a patogenia da doença. Isto se torna relevante no tratamento com rituximab, uma vez que ele atua de modo a promover depleção de células CD20⁺ e a induzir a apoptose (FASSI *et al.*, 2006).

Num estudo ficou demonstrado que uma dose elevada de rituximab diminui os níveis de células B, não afetando a quantidade das células T e as células NK (FASSI *et al.*, 2006).

Já num estudo realizado no Brasil, o principal objetivo foi avaliar os mecanismos imunológicos, as funções adversas e as funções salivares após a administração do rituximab. Após 12 semanas de tratamento, notou-se a melhora das funções salivares (BORGES *et al.*, 2005).

Conclusão

A síndrome de Sjögren é uma doença sistêmica de curso crônico autoimune que determina, nos indivíduos acometidos, uma série de sinais e sintomas sistêmicos exigindo um acompanhamento e controle cuidadosos por uma equipe multidisciplinar objetivando proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes. O tratamento da SS é puramente sintomático, buscando basicamente o alívio dos sintomas, visto que essa doença não apresenta cura.

O uso de rituximab abre novas perspectivas terapêuticas, mas com base na pesquisa efetuada, ainda não existem, estudos aprofundados que ao longo prazo relatem a sua utilização em pacientes com SS. Estudos com imunologia molecular podem levar ao desenvolvimento de outros anticorpos terapêuticos com alta afinidade para marcadores celulares, de modo a intervir sobre doenças autoimunes melhorando a qualidade de vida dos portadores.

Referências

AGUILERA, S; GONZÁLEZ, M. J; PÉREZ, P. Anticuerpos a proteínas recombinantes Ro60 Kd, Ro52 Kd y La48 Kd, em el síndrome de Sjögren primario: Utilidad de la combinación de métodos analíticos para detectar anticuerpos antiRo y anti La. *Rev Méd Chile*.130(8):841-9. 2002.

ALPÖZ, E.; GÜNERI, P.; ÖNDER, G.; ÇANKAYA, H.; KABASAKAL, Y.; KÖSE, T. The efficacy of Xialine® in patients with Sjögren's syndrome:a single-blind, cross-over study. *Clin Oral Invest* 12:165–172. 2008.

ALVES, M.; MOTTA C.F.; MESSINA, W. Saliva substitute in xerostomic patients with primary Sjögren's syndrome: A single blind trial. *Quintessence Int* 35:392–396. 2004.

ARAGONA, P.; DI STEFANO, G.; FERRERI, F.; SPINELLA, R.; STILO, A.; Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients. *Br J Ophthalmol*. 86(8):879-84. 2002.

AVUNDUK, A.M.; AVUNDUK, M.C.; VARNELL, E.D.; KAUFMAN, H.E. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and non steroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*. 136(4):593-602. 2003.

BAAR, A; HARRIS, P. L; TALESNIK, E. Hepatitis imune temprana em el curso del síndrome de Sjögren en pediatría. *Rev Chil Pediatr*.70(6):491-7. 1999.

BARCELLOS, K; ANDRADE, L. Histopathology and immunopathology in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome (SS). *Rev Bras Reumatol*. 45(4):215-23. 2005.

BORGES, C. T. L., SOUSA, R. C. Atualização da Síndrome de Sjogren. *Revista Brasileira Reumatologia*. São Paulo, v.45, n.5 Set./Oct., 2005.

BOWMAN, S.J.; PILLEMER, S.; JONSSON, R.; ASMUSSEN, K.; VITALI, C.; MANTHORPE, R.; SUTCLIFFE,



N.; Contributors to and participants at the workshop. Revisiting Sjogren's syndrome in the new millenium: perspectives on assessment and outcome measures. *Report of a workshop held on 23 March 2000 at Oxford, UK. Rheumatology (Oxford)*;40(10):1180-8. 2001.

BOWMAN, S. J; BOOTH, D. A; PLATTS, R. G. Medición de Fatiga y Malestarenel Síndrome de Sjögren Primario Usando um Nuevo Cuestionario como Herramienta. *Rheumatology*. 43(6):758-64. 2004.

BROWN, N.A.; BRON, A.J.; HARDING, J.J, DEWAR, H.M. Nutrition supplements and the eye. *Eye*. 12(Pt 1):127-33.1998.

CAÑAS, C. Manifestaciones sistémicas del síndrome de Sjögren. *Rev Colombiana de Reumatología*. 8(2):51-7.2001.

CARTIER, L;VERGARA,C;RAMÍREZ,E. Proteína Tax (HTLV-I), probable factor patogénico y marcador del síndrome sicca que se asocia a HAM/TSP. *Rev Méd Chile*. 133(10):1183-90. 2005.

DE HERTOUGH, W.J.; VAES, P.H.; VIJVERMAN, V.; DE CORDT, A.; DUQUET, W.The clinical examination of neck pain patients: The validity of a group of tests. *Man Ther*. 7 Feb;12(1):50-5 2007.

DELALEU, N.; JONSSON, M. V.; APPEL, S.; JONSSON,R. New Concepts in the Pathogenes is of Sjögren's Syndrome Review Article. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. Norway, v.34, p.833-845, 2008.

DEVAICHELE-PENSEC, V., PENNEC, Y., MORVAN, J., PERS, J. O., DARIDON, C., JOUSSE-JOULIN, S., JAMIN, C., RENAUDINEAU, Y., ROUÉ, I. Q., COCHENER, B., YOUINOU, P., SARAUX, A. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis and Rheumatology*. v.57, ed.2, p.310-7, Março, 2007.

DERK, C.T.; VIVINO, F.B. A primary care approach to Sjogren's syndrome.Helping patients cope with sicca symptoms, extra glandular manifestations. *Postgrad Med*. 116(3):49-54,59,65. 2004.

DU. J., WANG, H., ZHONG, C., PENG, B., ZHANG, M., HUO, S., GUO, Y., GIND, J. Structural basis for recognition of CD20 by therapeutic antibody Rituximab.*The Journal of Biological Chemistry*. v.282, ed.20, p.15073-80., 2007.

FASSI, D., NIELSEN, C. H., HASSELBALCH, H. C., HEGEDUS, L. The rationale for blymphocyte depletion in grace disease monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option (Review). *European Journal of Endocrinology*. v. 154, ed.5, p. 623-32, 2006.

FAVARO, R. A. A., FERREIRA, T. N. R., MARTINS, W. D. XEROSTOMIA: etiologia, diagnóstico e tratamento. *Revisão. Clin. Pesq. Odontol.*, Curitiba, v.2, n.4, p. 303-317, abr./jun. 2006

FELBERG, S.; DANTAS, P. E. C. Diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren. *ArqBras Oftalmol*. São Paulo, v.69, p.959-63, 2006.

FERRACCIOLI, G.F.; SALAFFI, F.; DE VITA, S.; CASATTA, L, AVELLINI, C, Crotti, M. Interferon alpha-2 (IFN alpha 2) increases lacrimal and salivary function in Sjogren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol*. 14(4):367-71. 1996.

FOX, R.I. Sjogren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 9(9):2007-16. 2000.

FOX, R.I, MICHELSON, P. Approaches to the treatment of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol Suppl*; 61:15-21. Review. 2000.

FREITAS, T. M. C.; MEDEIROS, A. M. C.; OLIVEIRA, P. O.; LIMA, K. C. Síndrome de Sjögren: revisão de literatura e acompanhamento de um caso clínico. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. São Paulo, v.70, n.2, Mar./Abr. 2004.

GOTTENBERG, J. E., GUILLEVIN, L., LAMBOTTE, O., ALLANORE, Y., CANTAGREL, A.,LARROCHE, C. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43patients with systemic autoimmune diseases. *Annals of*



Rheumatic Diseases. v.64,p. 913-920, 2005.

GUNDUZ, K.; OZDEMIR, O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 72 (4):438-42. 1994

HAY, E.M.; THOMAS, E.; PAL, B.; HAJEER, A.; CHAMBERS, H.; SILMAN, A.J.; Weak association between subjective symptoms or and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis*, 57(1):20-4. 1998.

HENRIKSON, G; MANTHORPE, R; BREDBERG, A. Antibodies to CD4 in primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*.39:142-7.2000.

JONSSON, R; MOEN, K; VESTRHEIM, D; SZODORAY, P. Current issues in Sjogren's syndrome. *Oral Diseases*. Review. 8(3):130-40. 2002

JUNIOR, J. F. L.; SENA, M. F.; FERREIRA, M. A. Condição Oral dos pacientes com síndrome de Sjogren: Uma revisão sistemática. *Revista Odonto Ciência – Fac. Odonto/PUCRS*. Rio Grande do Sul, v. 20, n. 49, jul./set. 2005.

KALK, W.W.; MANSOUR, K.; VISSINK, A.; SPIJKERVERT, F.K.; BOOTSMA, H.; KALLENBERG, C.G.; Oral and ocular manifestations in Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 29(5):924-30. 2002.

KASSAN, S.S.; MOUTSOPOULOS, H.M.; Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med*.1: 64(12):1275-84.2004.

KRAUSE, S; KUCKELKORN, U; DÖRNER, T; BURMESTER, G-R; FEIST, E; KLOETZEL, P-M. Immunoproteasome subunit LMP2 expression is deregulated in Sjögren's syndrome but not in other autoimmune disorders. *Ann Rheum Dis*.;65:1021-7. 2006.

KOKUINA, E; CASIMIRO, J. M; UGALDE, M. C. N.Determinación de autoanticuerpos ANTI-Ro/SS-A, ANTI-La/SS-B, ANTI-Sm y ANTI-U1RNP por El método de contra-inmuno electroforesis. *Rev Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter*. 12(1):33-40.1996.

KYRIAKIDIS, C. N; KAPSOGEORGOU, K. E; TZIOUFAS, A. G. A comprehensive review of autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: Clinical phenotypes and regulatory mechanisms. *Journal of Autoimmunity*. 51. 67e74. 2014.

LIQUIDATO, Bianca M. et al. Aspectos do diagnóstico na Síndrome de Sjögren. *Ver Bras Otorrinolaringol*. São Paulo, v.68, p. 1-5, Mai./Jun. 2002.

MAVRAGANI, C. P.; MOUTSOPOULOS, H. M. Conventional Therapy of Sjogren's Syndrome. *Clinic Ver Allerg Immunol*. New York, v.32, p.284-291, 2007.

NEVILLE, B. W. Patologia das glândulas salivares. In:Patologia oral e maxilofacial. Rio de Janeiro. *Guanabara Koogan*. 5 Cap. 11, p.323-6, 1995.

NISHIWAKI-DANTAS, M.C. Olho seco. *Arq Bras Oftalmol*, 62(1):101-5. 2000.

NICHOLS, K.K.; NICHOLS, J.J.; LYNN, MITCHELL, G. The relation between tear film tests in patients with dry eye disease. *Ophthalmic Physiol Opt*.23(6):553-60. 2003.

NOBLE, B.A, LOH, R.S, MACLENNAN, S.; PESUDOVS, K.; REYNOLDS, A, BRIDGES, L.R. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol*. 88(5):647-52. 2004.

ONO, M.; TAKAMURA, E.; SHINOZAKI, K.; TSUMURA, T.; HAMANO, T.; YAGI Y.; TSUBOTA, K. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol*. 138(1):6-17. 2004.



PAÚL, S. C. D.; FRANCO, C. J. V.; PEÑARANDA, L. F. P.; MÁRQUEZ, J. D. Síndrome de Sjögren: revisión clínica com énfasis en lãs manifestaciones dermatológicas. *Revista Colombiana Reumatologia*. Bogotá, vol.15, no.1, Jan./Mar. 2008

PETRONE, D.; CONDEMI, J.J.; FIFE, R.; GLUCK, O.; COHEN, S.; DALGIN, P. Adoubleblind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*.46(3):748-54. 2002.

REHMAN, H.U. Sjogren's syndrome. *Yonsei Med J*. 2003;44(6):947-54. Review Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjogren's syndrome. *Oral Dis*. 8(3):130-40. Review. 2002.

REHMAN, H.U. Sjogren's syndrome. *Yonsei Med J*. Review 44(6):947-54. 2003.

ROZMAN, B.; NOVLJAN, M.P.; HOCEVAR, A.; AMBROZIC, A.; ZIGON, P.; KVEDER, T.; TOMSIC, M.; Epidemiology and diagnostics of primary Sjogren's syndrome. *Reumatizam*, ;51(2):9-12. Review. 2004.

ROUSIAS, J.G; VLACHOYIANNOPOULOS, P. G; TZIOUFAS, A. G. Autoantibodies to intracellular autoantigens and their B-cell epitopes: molecular probes to study the autoimmune response. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 43:203e48.2006.

ROUSIAS, J.G; KYRIAKIDIS, N; LATREILLE, M; TZIOUFAS, A.G. RNA recognition motif(RRM) of La/SSB: the bridge for inter particle spreading of autoimmune response to U1-RNP. *Mol Med*;16:19e26. 2010.

ROZMAN, B.; NOVLJAN, M.P.; HOCEVAR, A.; AMBROZIC, A.; ZIGON, P.; KVEDER, T.; TOMSIC, M.; Epidemiology and diagnostics of primary Sjogren's syndrome. *Reumatizam*; 51(2):9-12. Review. 2004.

SANTOS, A. de M.; BARBALHO, J. C. M.; BORTOLI, M. M.; AMARAL, M. X.; VASCONCELOS, B. C. do E. Síndrome de Sjögren Primária – relato de caso. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.*, Camaragibe/PE, v.13, n.2, p. 63-68, abr./jun. 2013.

SULLIVAN, D.A.; SULLIVAN, B.D.; EVANS, J.E.; SCHIRRA, F.; YAMAGAMI, H.; LIU, M. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann NY Acad Sci*. 966:211-22. 2002.

TSENG, C. C. Periodontal status of patients with Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. *J Formos Med Assoc*. Twain, v.90, p.109-111, 1991.

TZIOUFAS, A. G. VOULGARELIS, M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 21:989-1010. 2007.

TZIOUFAS, A. G; KAPSOGEOURGOU, E.K; MOUTSOPOULOS, H. M. Pathogenesis of Sjogren's syndrome: what we know and what we should learn. *J Autoimmun*. 39:4e8. 2012.

VITALI, C; BOMBARDIERI, S; JONSSON, R; MOUTSOPOULOS, H. M; ALEXANDER, E. L; CARSONS, S. E; DANIELS, T. E; FOX, P. C; FOX, R. I; KASSAN, S. S; PILLEMER, S. R; TALAL, N; WEISMAN, M. H. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 61(6):554-8.2002.

YIANNAKI, E; VLACHOYIANNOPOULOS, P. G; MANOUSSAKIS, M. N; SAKARELLOS, C; SAKARELLOS-DAITSIOTIS, M; MOUTSOPOULOS, H.M. Study of antibody and T cell responses in rabbits immunized with synthetic human B cell epitope analogues of La (SSB) autoantigen. *Clin Exp Immunol*. 121:551e6.2000.