

Manifestações oculares de doenças sistêmicas: uveítes, Oftalmopatia de Graves e Síndrome de Sjögren

Ocular manifestations of systemic diseases: uveitis, graves ophthalmopathy and Sjögren's syndrome

João M. Furtado¹ , Ítalo Pena de Oliveira¹ , Bárbara Regina Vieira² , Bárbara Maria Guedes Marcusso¹ , Juliana Maia Farias¹ , Anna Flora Teixeira Soto Pelinson¹ , Bárbara Salomão de Almeida Cunha¹ , Fabíola Reis Oliveira² , Antônio Augusto Velasco Cruz¹ , Eduardo Melani Rocha¹ 

RESUMO:

A oftalmologia é considerada uma área especializada dentro da medicina. As manifestações oculares de doenças sistêmicas permitem a interação com outras especialidades, como reumatologia, endocrinologia, infectologia, pediatria e neurologia. Diminuição da acuidade visual, dor e hiperemia ocular, ou sensação de olho seco podem ser a primeira manifestação de doenças sistêmicas, e por isso a anamnese pode nos dar pistas de doenças não diagnosticadas. O exame de fundo de olho, exibe os vasos sanguíneos de maneira não invasiva, e alterações detectadas também podem estar presente em outras estruturas, como rins, cérebro e coração. Neste artigo, detalhamos as principais doenças sistêmicas que acometem os olhos, e suas manifestações mais comuns.

PALAVRAS CHAVE: Oftalmologia, Uveítes, Síndrome de Sjögren, Oftalmopatia de Graves, Doenças

ABSTRACT:

Ophthalmology is considered a specialized area within medicine. Ocular manifestations of systemic diseases allow interaction with other specialties, such as rheumatology, endocrinology, infectious diseases, pediatrics and neurology. Decreased visual acuity, pain and ocular hyperemia, or dry eye sensation can be the first manifestation of systemic diseases, and therefore anamnesis can give us clues of undiagnosed diseases. The fundus examination shows blood vessels in a non-invasive way, and detected changes may also be present in other structures, such as kidneys, brain and heart. In this article, we detail the main systemic diseases that affect the eyes and their most common manifestations.

KEYWORDS: Ophthalmology, Uveitis, Sjögren's syndrome, Graves ophthalmopathy, Diseases.

INTRODUÇÃO:

A oftalmologia é uma área muito especializada dentro da medicina, mas as manifestações oculares de doenças sistêmicas (Figura 1) propiciam a interface com outras especialidades, como os exemplos citados na Tabela 1.

Queixas como diminuição da acuidade visual, dor e hiperemia ocular, ou sensação de olho seco

podem ser a primeira manifestação de doenças sistêmicas, e por isso a anamnese detalhada, em busca de fatores de risco, pode nos dar pistas de uma possível doença ainda não diagnosticada. Através do exame de fundo de olho, por exemplo, podemos examinar os vasos sanguíneos de uma maneira não invasiva, e possíveis alterações detectadas nos vasos da retina também podem estar presentes em outras estruturas, como rins, cérebro e coração (Figura 2).

¹ Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

² Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto



Tabela 1

Condições comumente associadas a abordagem interdisciplinar entre oftalmologia e outras especialidades médicas.

Interdisciplinaridade em doenças oculares	
Cardiologia	Hipertensão arterial sistêmica, oclusões arteriais da retina
Cirurgia e anestesiologia	Alterações visuais pós operatórias, traumas oculares e orbitários, abordagem cirúrgica de tumores e lesões orbitárias
Dermatologia	Tumores de pele, doenças cutâneas com acometimento ocular (facomatoses, rosácea)
Endocrinologia	Retinopatia diabética, Doença de Graves
Genética	Síndromes genéticas com associação ocular (síndrome de Marfan, albinismo, daltonismo)
Geriatria	Alterações oculares causadas pela senilidade, como catarata, olho seco e presbiopia
Infectologia	Doenças infecciosas que causam uveítes (toxoplasmose, sífilis, tuberculose, herpes, citomegalovirose, toxocaríase, arboviroses)
Medicina de família	Erros refrativos, presbiopia, ambliopia, estrabismo, catarata senil, cegueira e reabilitação visual
Medicina do trabalho/Perícia	Cegueira e deficiência visual, restrição laboral, habilitação para dirigir, traumas oculares em ambiente laboral
Neurologia	Esclerose múltipla, hipertensão intracraniana, cegueira cortical
Obstetrícia	Manifestações oculares da eclampsia, transmissão vertical de infecções
Oncologia	Neoplasias primárias do olho e metástases
Otorrinolaringologia e cirurgia de cabeça e pescoço	Paralisia facial, celulite orbitária, abscessos faciais
Pediatria	Retinopatia da prematuridade, ambliopia, estrabismos, infecções congênitas que resultam em acometimento ocular (toxoplasmose, zika, citomegalovirose, rubéola, sífilis)
Psiquiatria	Automutilações atingindo o olho, depressão associada a deficiência visual, simulação de patologias oculares
Reumatologia	Doenças que afetam a superfície ocular (Síndrome de Sjogren), que causam uveítes (Espondiloartropatias), que causam alterações vasculares (Doença de Behçet, lúpus eritematoso sistêmico) e na órbita ocular (sarcoïdose)



Figura 1: Exemplos clínicos de acometimento ocular em doenças sistêmicas. **A:** Trauma ocular grave associado a traumatismo craniocerebral. **B:** celulite orbitária associado a infecção de vias aéreas superiores. **C:** Proptose (deslocamento anterior) do globo ocular direito por crescimento de tumor intraorbitário. **D:** Vesículas (setas) por infecção herpética periocular. **E:** Melanoma de coróide (seta).

Neste artigo, procuramos detalhar algumas das principais doenças infecciosas e inflamatórias sistêmicas que acometem os olhos, e suas manifestações mais comuns. Alterações oculares relacionadas a patologias vasculares são apresentadas no artigo "Manifestações oculares de doenças sistêmicas II: diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica"¹.

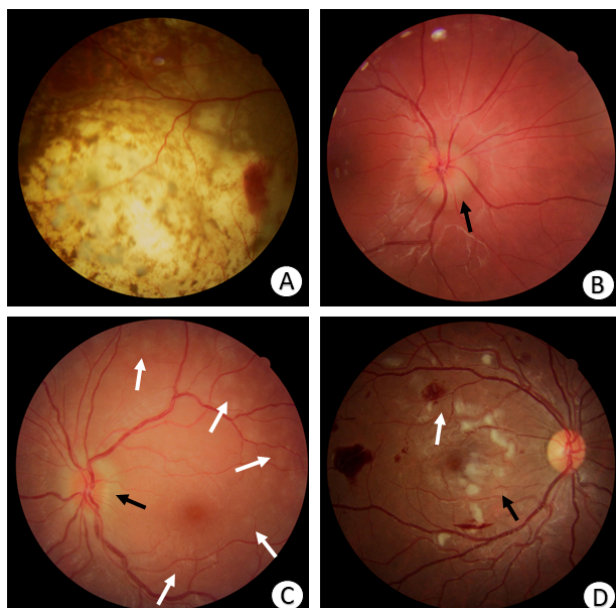


Figura 2: Alterações no fundo de olho causadas por doenças sistêmicas. **A:** Linfoma infiltrando a retina e coróide. **B:** Edema do nervo óptico (seta) por hipertensão intracraniana, ou papiledema. **C:** Edema de papila (seta preta) e múltiplas lesões esbranquiçadas em polo posterior (setas brancas). **D:** Lúpus eritematoso sistêmico (observe a presença de manchas algodonosas, secundárias a infarto da camada de fibras nervosas da retina – seta preta, e vasculares/hemorragícos – seta branca).

Uveítes:

Uveíte pode ser definida literalmente como o processo inflamatório acometendo qualquer componente da úvea (íris, corpo ciliar e coróide), mas na prática, este termo é utilizado na presença de inflamação intraocular, independentemente de onde ocorre o sítio primário de inflamação². As uveítes podem ser manifestações de doenças infecciosas ou autoimunes sistêmicas, ou ainda

serem classificadas como 'idiopáticas', na ausência de causa conhecida². A presença de uveíte pode manifestar-se de diferentes formas, como fotofobia, hiperemia ocular, diminuição da acuidade visual e dor ocular e periocular.

O diagnóstico diferencial das uveítes é feito com as demais causas de olho vermelho, como a esclerite e a conjuntivite, e também com as neoplasias que acometem o olho, tanto primárias quanto metastáticas².

Na avaliação de um paciente com uveíte, é importante a realização de anamnese e exame físico detalhado, em busca de fatores de risco para a presença de doença autoimune ou infecciosa. O interrogatório e exame físico extraocular pode nos dar pistas úteis na investigação, quando por exemplo, há a presença de manifestações cutâneas, articulares ou genitais em associação com a inflamação intraocular². A avaliação clínica pode ser complementada com exames de sangue, radiográficos, e em muitos casos, uma avaliação multidisciplinar com infectologistas e reumatologistas é necessária. O tratamento é direcionado ao agente causador, e no caso das doenças autoimunes, a corticoterapia tópica ou sistêmica é iniciada, porém com a necessidade de uso de medicações chamadas de 'poupadores de corticóide', ou seja, realizam a imunossupressão sem os efeitos colaterais indesejáveis dos corticoides.

Um importante estudo desenvolvido no ambulatório de uveítes da Escola Paulista de Medicina/ Universidade Federal de São Paulo descreveu as principais causas de uveítes em nosso meio. Dentre as principais causas infecciosas de uveítes, destaca-se toxoplasmose ocular, sífilis, tuberculose, e as de origem viral (por Herpes simples, Varicela Zoster e Citomegalovírus - CMV). Artrite Idiopática Juvenil, Espondiloartropatias soronegativas (como a espondilite anquilosante), Doença de Behçet e Sarcoidose foram as doenças autoimunes sistêmicas mais associadas a uveítes neste estudo³. No presente artigo, daremos mais detalhes sobre as principais doenças sistêmicas que causam uveíte em nosso meio.

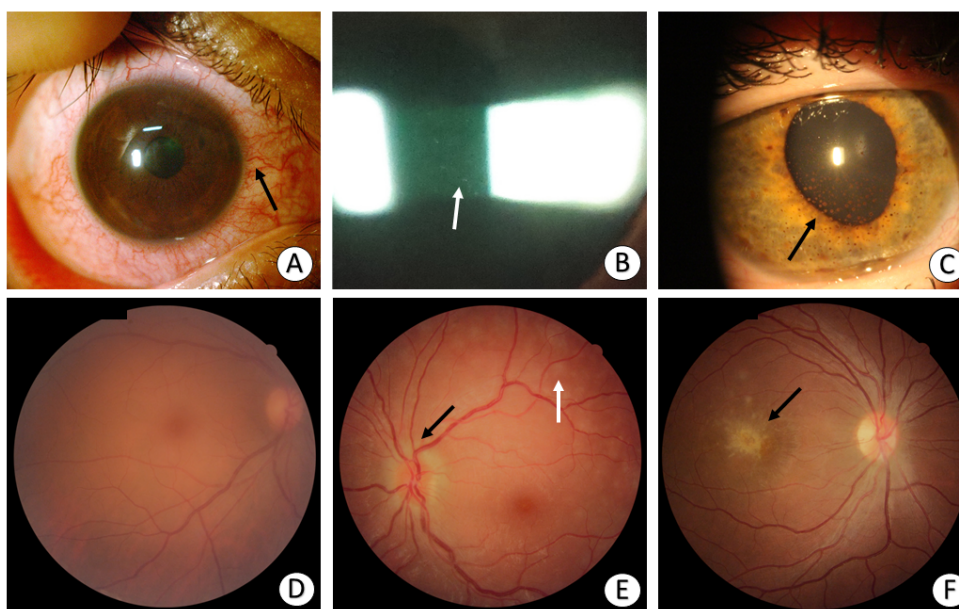


Figura 3: Sinais oculares sugestivos de uveíte. **A:** Hiperemia conjuntival difusa e injeção ciliar (dilatação dos vasos em direção ao limbo – seta). **B:** Reação de câmara anterior (presença de células inflamatórias flutuando no humor aquoso – seta). **C:** Precipitados ceráticos (células inflamatórias aderidas na face interna da córnea – seta). **D:** Vitreíte (observe o aspecto turvo do vítreo, impedindo a visualização nítida das estruturas posteriores). **E:** Edema de nervo óptico (seta preta) e múltiplas lesões brancas difusas, de aspecto borrado (seta branca). **F:** Lesão retiniana infecciosa com inflamação ativa (seta).

Toxoplasmose:

A toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), sendo este um parasita intracelular obrigatório e cuja infecção pode acometer diversos órgãos, inclusive o olho^{4,5}. O *T. gondii* tem os felinos como seus hospedeiros definitivos (onde ocorre reprodução sexuada), e os demais mamíferos (incluindo os humanos) e aves são considerados hospedeiros intermediários⁴.

A transmissão pode ocorrer através de três formas principais: 1) ingestão de carne crua ou malcozida contendo cistos teciduais (com bradizoítas); 2) ingestão de água ou alimentos contaminados com oocistos; 3) transmissão vertical. Mais raramente, pode ocorrer infecção através de transplantes de órgãos e acidentes em laboratórios de pesquisa⁴.

Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada com o *T. gondii*, e existe grande variação da prevalência de infecção em diferentes locais do mundo, sendo que a doença é mais frequente na América Latina⁶. A toxoplasmose ocular é a principal causa de uveíte posterior no mundo, sendo que no Brasil é a principal causa de uveíte, correspondendo a cerca de 25%

dos quadros de inflamação intraocular em serviços terciários³.

Apesar de que a maioria das pessoas infectadas é assintomática, podem ocorrer manifestações agudas a partir da infecção, como febre, mal-estar e linfadenopatia⁷. A doença é normalmente autolimitada em pessoas imunocompetentes, mas nem a imunidade do hospedeiro nem as medicações utilizadas são capazes de eliminar o *T. gondii* do organismo. Por isso, recorrências do quadro, principalmente relacionadas as manifestações oculares, podem ocorrer ao longo da vida.

Os sintomas oculares geralmente iniciam-se com uma diminuição da acuidade visual, que pode estar associada ou não a dor, fotofobia e hiperemia⁸. Em pessoas que apresentam lesões pequenas e periféricas, a doença pode ser assintomática, sem comprometimento da visão⁹.

A lesão ocular ativa por toxoplasma considerada clássica está localizada na retina, e que pode causar também inflamação em estruturas adjacentes, como o vítreo e a coróide. A lesão apresenta-se como uma área exsudativa branco-amarelada, com limites mal definidos, dando um aspecto de “farol na neblina”, mais comumente adjacente a uma lesão atrófica cicatrizada⁸ (Figura 4). Normalmente

apenas uma lesão retiniana ativa é encontrada; na presença de múltiplas lesões ativas faz-se necessário a investigação de imunossupressão (Figura 5).

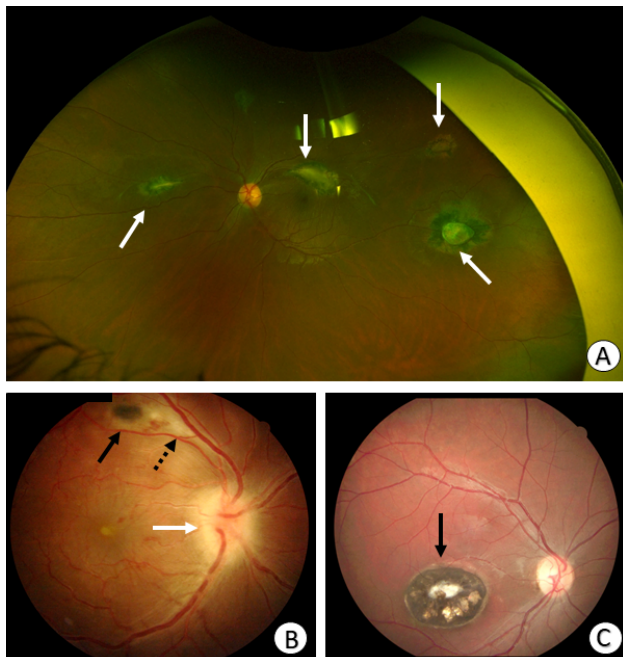


Figura 4: Toxoplasmose ocular. **A:** Retinografia de grande angular, permitindo amplo exame da retina. Observe a presença de múltiplas lesões ativas com pigmentação irregular (setas), caracterizando a fase cicatricial da toxoplasmose. **B:** Presença de lesão cicatricial (seta preta), associada a lesão ativa satélite (seta preta hachurada) de bordas mal delimitadas e aspecto exsudativo branco-amarelado. Note também a presença de inflamação do nervo óptico secundária (seta branca). **C:** Lesão retiniana cicatrizada de toxoplasmose congênita (seta).

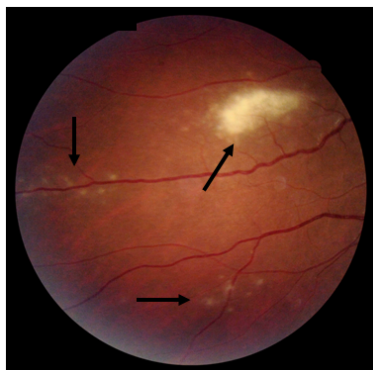


Figura 5: Toxoplasmose atípica. Observe a presença de múltiplas lesões de aspecto ativo (mal delimitadas, exsudativas, branco amareladas) simultâneas em um mesmo olho (setas).

O diagnóstico da toxoplasmose ocular é clínico, mediante a observação da lesão de retinocoroide ao exame de fundo de olho, em pessoas com

comprovação sorológica de infecção (presença de anticorpos anti-*T. gondii* IgG e/ou IgM em coleta de sangue periférico). Em casos mais graves e atípicos, podemos realizar a coleta de material intra-ocular para a análise através da reação em cadeia da polimerase (PCR, de sua sigla em inglês)⁶.

Em imunocompetentes a toxoplasmose ocular apresenta um quadro autolimitado, com completa resolução entre seis e oito semanas⁷. Porém, para diminuirmos as chances de possíveis complicações associadas e melhorarmos o prognóstico visual, em áreas endêmicas como o Brasil, é praticamente unânime o uso de medicação específica¹⁰. As medicações mais utilizadas são a combinação de pirimetamina (25-50mg/dia), sulfadiazina (1g,4x/dia) e ácido folínico (15mg/dia) ou sulfametoxazol-trimetoprima (800mg/160mg, 2x/dia), associados a prednisona via oral (0,5-1mg/kg/dia), até a cicatrização da lesão, o que normalmente ocorre por volta de seis semanas após seu início.

O prognóstico dos pacientes vai depender de vários fatores como a presença de complicações oculares e do local de acometimento das lesões oculares. Lesões localizadas na retina central (mácula) causam maior acometimento visual^{11,12}.

Sífilis ocular:

Sífilis é uma doença causada pela bactéria *Treponema pallidum*, e pode apresentar-se nas formas congênita, transmitida pela via transplacentária e adquirida, transmitida predominantemente pela via sexual¹³. Nos últimos 20 anos, a incidência de sífilis adquirida vem aumentando consideravelmente: nos EUA, no ano de 2000, a incidência era de 2,1 casos por 100 mil habitantes, enquanto que em 2013 passou a ser de 5,3 casos por 100 mil habitantes¹⁴. No Brasil, dados do Ministério da Saúde indicam um aumento na incidência de sífilis congênita, e apesar de não termos dados oficiais, a estimativa é que a incidência de casos de sífilis adquirida e de manifestações oculares associadas também aumentou¹⁵. Apesar de que a maioria dos estudos relata uma maior incidência de sífilis em homens, a doença deve ser suspeitada em qualquer pessoa na presença de sinais e sintomas compatíveis, independente do status imunológico¹⁶.

A sífilis ocular pode ocorrer em qualquer uma das fases da doença (primária, secundária, terciária ou latente) e pode resultar em inflamação em qualquer parte do globo ocular, sendo a uveíte (inflamação intraocular) é a forma de apresentação mais comum¹⁷ (Figura 6). Os sintomas mais referidos são turvação visual, dor ocular, fotofobia e escotomas, entre outros.



Figura 6: Sífilis ocular. Observe a presença de uma extensa placa de coloração amarelada e bordas mal delimitadas (esta forma é conhecida por coroidopatia placóide posterior aguda; setas).

O diagnóstico de sífilis ocular é feito na presença de sinais inflamatórios oculares e confirmação sorológica da doença, na ausência de outras possíveis causas. Como a doença possui uma ampla gama de manifestações¹⁸, um exame clínico detalhado na busca de sinais inflamatórios é imperativo, assim como a busca de fatores de risco na anamnese. Exames de imagem como a retinografia, a tomografia de coerência óptica¹⁹, a angiofluoresceinografia e a ultrasonografia ocular complementam a investigação e podem detectar alterações sutis não detectadas ao exame clínico¹⁷.

A investigação sorológica é dividida em testes treponêmicos (que confirmam o contato com o *T. pallidum* e permanecem positivos por toda a vida na maioria dos pacientes) e não-treponêmicos^{17,20}. O tratamento da sífilis ocular é feito com penicilina cristalina, 4.000.000 UI, de 4 em 4 horas, endovenosa, por 14 dias²⁰. Como alter-

nativa, pode ser usada também a ceftriaxone 1g endovenosa de 12 em 12 horas por 14 dias²¹. O uso de corticoide oral, concomitante a antibioticoterapia, é indicado principalmente nos casos com vasculite retiniana associada, papilite, ou intensa inflamação intraocular²². Mesmo tratada corretamente, a sífilis ocular ainda pode resultar em complicações, como a catarata, cicatrizes retinianas, atrofia do nervo óptico, e descolamento de retina, entre outras¹⁷.

Apesar do que em geral há uma boa resposta ao tratamento específico, a demora na realização do tratamento e o desenvolvimento de sequelas podem levar à deficiência visual²³. Em um recente estudo com pacientes tratados em quatro centros brasileiros, por exemplo, aproximadamente 40% dos olhos acometidos apresentavam acuidade visual pior que 20/40 (ou 0.5 em uma tabela com escala decimal) após o tratamento¹⁷.

Artrite idiopática juvenil:

A artrite idiopática juvenil (AIJ), doença autoimune crônica caracterizada pela inflamação articular persistente por mais de seis semanas e de início antes dos 16 anos de idade²⁴, é a principal doença sistêmica associada a inflamação no segmento anterior do olho (Figura 7). As suas três formas (início sistêmico, pauciarticular ou poliarticular) podem estar associadas a uveítes, sendo mais comumente encontrada nas formas pauciarticular e poliarticular²⁴.

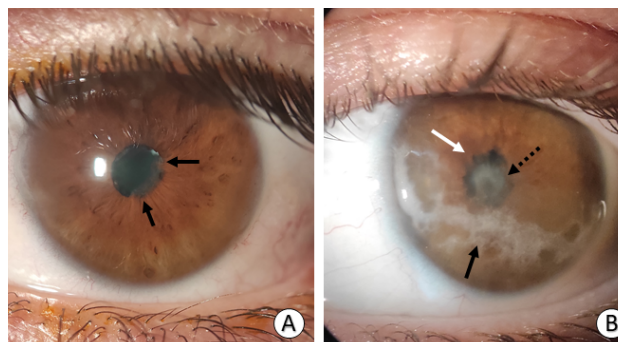


Figura 7: Alterações oculares da AIJ. **A:** Sinéquias pupilares (alteração no contorno pupilar devido adesões e fibrose da íris com o cristalino – seta). **B:** Ceratopatia em faixa (seta preta), sinequias (seta branca) e catarata (opacidade do cristalino resultado de processos inflamatórios recorrentes – seta preta tracejada).

Interessantemente, a uveíte associada a AIJ pode não estar associada a manifestações comuns nas demais uveítes, como dor, vermelhidão e fotofobia²⁵, e por isso as crianças com AIJ devem ser avaliadas rotineiramente pelo oftalmologista, numa frequência que varia de 3 a 12 meses, de acordo com o risco de desenvolvimento de uveíte²⁴. Crianças com o FAN positivo, idade inferior a 6 anos, doença pauci ou poliarticular, com menos de 4 anos de história desde o diagnóstico de AIJ possuem um risco aumentado de desenvolvimento de uveíte²⁴.

Apesar de normalmente assintomáticas mesmo na presença de uveíte ativa, as complicações que podem surgir na presença de episódios repetidos de inflamação ocular levam a complicações que no médio e longo prazo resultam em sequelas visuais potencialmente graves, como a catarata, ceratopatia em faixa (opacidade de córnea) e aumento da pressão intraocular e subsequente glaucoma²⁶. Assim como as demais doenças autoimunes causadoras de uveítes, o tratamento é definido levando em considerações também as queixas sistêmicas, e o objetivo do tratamento é diminuir a inflamação intraocular para que não ocorram complicações visuais tardias²⁶.

Espondiloartropatias soronegativas:

As espondiloartropatias soronegativas são um grupo de doenças reumatológicas que engloba a artrite reativa, doença inflamatória intestinal, artrite psoriática e espondilite anquilosante (EA), e podem estar associadas ao aparecimento de uveíte anterior (principalmente a EA), inclusive sendo esta, a primeira manifestação da doença em parte dos casos²⁷. Por definição, os pacientes possuem fator reumatoide negativo (por isso o nome "soronegativas"), e na maioria das vezes apresentam positividade à presença do antígeno do complexo principal de histocompatibilidade 27 (HLA-B27). As Espondiloartropatias acometem mais comumente os homens, com início dos sintomas na terceira, quarta e quinta década de vida, com sintomas variados na coluna, desde dores e até rigidez à movimentação.

Devemos suspeitar de EA na presença de uveíte anterior crônica, e realizar a anamnese di-

rigida a possíveis fatores de risco e queixas relacionadas a coluna. Na investigação complementar, exames radiográficos de coluna cervical, torácica, lombar e bacia (Fig. 8) podem demonstrar sinais sugestivos de acometimento das articulações, sobretudo na região sacroilíaca. O tratamento inicial é feito com corticoides tópicos, porém a necessidade de imunossupressão deve ser avaliada em conjunto com o reumatologista para casos de comprometimento crônico articular e/ou ocular, visando a redução de chances de complicações e melhora da qualidade de vida do paciente²⁸.

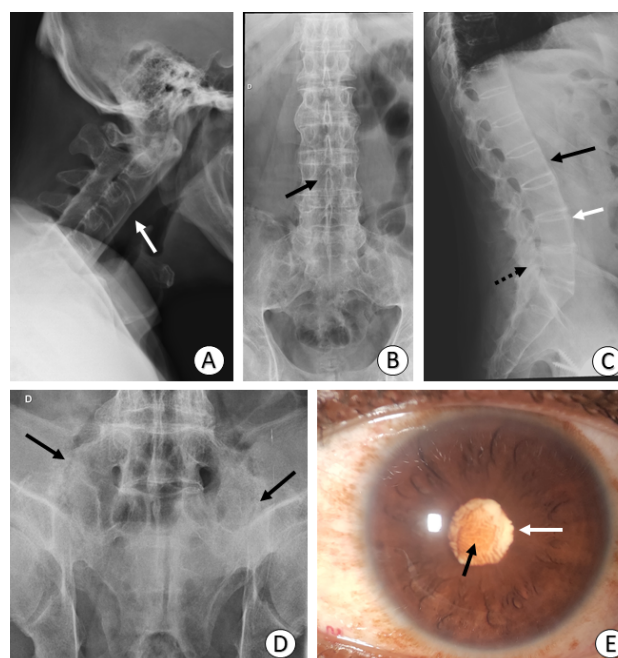


Figura 8: Alterações radiológicas e sinais de inflamação ocular na Espondilite Anquilosante. **A:** Retificação da lordose cervical (seta). **B:** Redução difusa da mineralização na coluna lombar (seta). **C:** Retificação da lordose lombar (seta preta), sindesmófitos difusos (seta branca) e calcificação dos ligamentos longitudinais (seta preta tracejada). **D:** Redução dos espaços da sacroilíacas bilateralmente, associado a irregularidade do contorno (setas). **E:** sinéquia pupilar 360°, impossibilitando dilatação (seta branca), associado à formação de membrana pupilar inflamatória (seta preta).

Uveítes em pacientes imunocomprometidos:

Em pacientes imunocomprometidos, graças à limitada habilidade do organismo de combater agentes externos, as causas infecciosas de uveítes são muito mais frequentes do que as não infecciosas.

Nos casos de acometimento de segmento posterior (vítreo, retina e coróide), além dos principais agentes de uveítes infecciosas em nosso meio (*T. gondii*, *Herpes simplex* e *Varicela zoster*, o *Mycobacterium tuberculosis* e o *T. pallidum*, entre outros)²⁹, devemos também considerar a possibilidade de acometimento ocular pelo citomegalovírus (CMV), principalmente

quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ em sangue periférico encontra-se abaixo de 200 células/mm³. A suspeita de retinite por citomegalovírus ocorre na presença de lesões esbranquiçadas na retina de um ou ambos olhos, frequentemente acompanhando as grandes arcadas vasculares, associadas a áreas hemorrágicas³⁰ (Figura 9A).

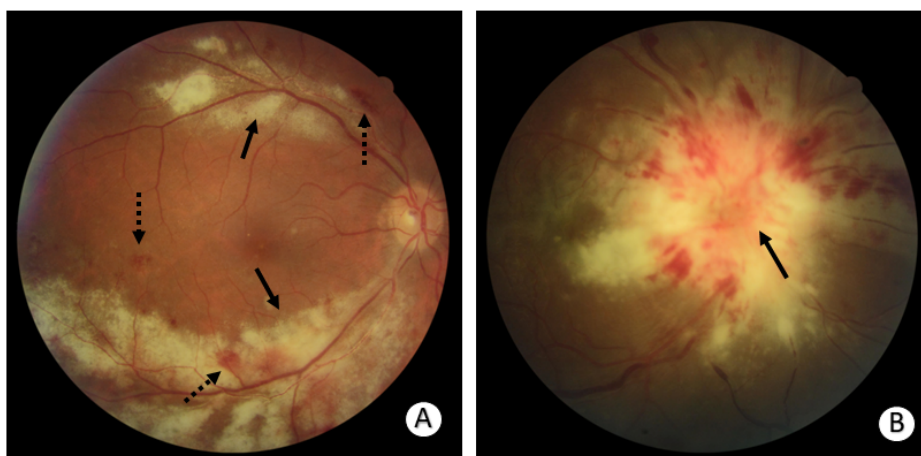


Figura 9: Uveítes em paciente imunocomprometido. **A:** Retinite por CMV. Observe a presença de extensas áreas de exsudação branco-amareladas (setas pretas contínuas) acompanhando as arcadas vasculares, e a presença de lesões hemorrágicas associadas (setas pretas hachuradas). **B:** toxoplasmose atípica (observe a intensa exsudação associada a hemorragias na topografia do nervo óptico (seta preta).

Ao avaliar um paciente com uveíte, devemos suspeitar de imunodepressão na presença de pelo menos um dos seguintes achados: manifestações atípicas (como por exemplo acometimento de áreas extensas da retina), ausência de resposta à medicação iniciada, presença de fatores de risco identificados na anamnese (como promiscuidade sexual), mal estado geral, e presença de lesões inflamatórias na retina de ambos os olhos.

Vale salientar que pela baixa imunidade, há uma perda do padrão do que consideramos lesões “clássicas”⁸, o que torna o diagnóstico ainda mais desafiador (Figura 9B). Além disso, a investigação sorológica pode detectar positividade para múltiplos agentes infecciosos que potencialmente podem levar à infecção intraocular. Nestes casos, a coleta de humor aquoso ou humor vítreo para o exame de *polymerase chain reaction* (PCR, de sua sigla em inglês), é de grande valia¹².

O tratamento deve ser direcionado ao agente infeccioso, e em conjunto com um médico infectologista. Na necessidade de tratamento endovenoso (como por exemplo para retinite por citomegaloví-

rus)³¹, há a necessidade de internação ou aplicação de medicação em regime de hospital-dia.

Orbitopatia de Graves:

A Orbitopatia de Graves (OG), também conhecida como Oftalmopatia de Graves, é uma doença inflamatória autoimune que acomete a órbita e os anexos oculares. Essa condição está frequentemente associada à hiperfunção da glândula tireoide, ou Doença de Graves (DG). Entretanto, ela pode também se desenvolver em pacientes sem disfunção tireoidiana ou mesmo com hipotireoidismo ou tireoidite de Hashimoto³². A DG é um exemplo típico de autoimunidade humoral. Por razões desconhecidas há perda de tolerância ao principal autoantígeno da doença que é o receptor do hormônio estimulador da tireoide (TSHr). Os autoanticorpos contra o TSHr, conhecidos como TRab, podem ser estimulatórios ou inibitórios, levando ao hipertireoidismo, ou ao hipotireoidismo, respectivamente³³.

A OG ocorre quando a órbita é infiltrada por linfócitos ativadas B e T tratando-se, portanto, de uma condição autoimune celular. O principal alvo antigênico são os fibroblastos orbitários que também exprimem o TSHr. Há então uma cascata inflamatória complexa que, dependendo do fenótipo dos fibroblastos, provoca a expansão do tecido adiposo e/ou muscular da órbita^{33,34}.

A OG ocorre de maneira relevante em 25 a 50% dos pacientes com DG e em 2% dos pacientes com tireoidite crônica ou Tireoidite de Hashimoto (TH). A incidência anual é de aproximadamente 18,9 por 100.000 habitantes, sendo mais prevalente em mulheres do que em homens, em proporção média de 5,5:1³⁵.

Devido à mecanismos fisiopatogênicos relacionados à desregulação autoimune de diferentes tipos de fibroblastos orbitários, a OG pode ser subdividida em dois grupos. O subtipo 1 apresenta predominantemente aumento da gordura orbitária, geralmente é simétrico e não interfere na motricidade ocular. Nele, a retração palpebral é o achado principal e a fase inflamatória pode ser subclínica ou mesmo inexistir. Acomete mulheres jovens e apresenta evolução mais benigna. O subtipo 2, por outro lado, culmina com acometimento da musculatura ocular extrínseca, podendo ser assimétrico entre as órbitas. Apresenta níveis variáveis de inflamação orbitária, sendo o subtipo mais grave, com ameaça a perda irreversível da visão secundária à neuropatia óptica compressiva. A incidência é igualitária entre os sexos, com discreta prevalência em homens³⁶.

Os sinais característicos da OG são: retração palpebral superior (sinal de Dalrymple), proptose uni ou bilateral, estrabismo restritivo e, em menor número de casos, neuropatia óptica e perda visual. Na fase ativa da doença há sinais e sintomas relacionados à inflamação tais como, dor retrobulbar espontânea e durante a movimentação ocular, edema palpebral e conjuntival, edema de carúncula e hiperemia bulbar e palpebral (Figura 10). Esses parâmetros que retratam a atividade inflamatória da doença são quantificados por meio do escore de atividade clínica (CAS) e são critérios para administração de terapia anti-inflamatória e imunossupressão sistêmica³².



Figura 10: Sinais da Orbitopatia de Graves. **A:** Retração palpebral bilateral (seta preta) com atividade inflamatória à direita (edema conjuntival ou quemose e hiperemia – seta branca). **B:** Fase inflamatória com CAS aumentado. Nota-se edema e hiperemia conjuntival (setas pretas) e palpebral (setas brancas), associado a desalinhamento ocular (observe discreto desalinhamento do reflexo da luz na córnea, localizando-se na borda pupilar do olho direito e centro da pupila no olho esquerdo – seta tracejada). O paciente apresentava queixa dedor retrobulbar espontânea.

A retração palpebral é o achado mais comum, presente em mais de 90% dos pacientes. Ela é causada pela hipertrofia do músculo de Muller e/ou pela fibrose entre a aponeurose do músculo elevador da pálpebra superior (AMEPS) e os tecidos adjacentes. Em alguns pacientes com retração palpebral, nota-se um fenômeno denominado "lid lag" (sinal de Von Graefe), que é definido pela diminuição da amplitude de movimentação da pálpebra superior ao olhar para baixo³³.

A exoftalmia é o segundo achado mais comum. Para quantificar a proptose do globo ocular, avalia-se a posição dos olhos em relação ao rebordo orbitário com o paciente olhando para cima. Alguns instrumentos são também utilizados para quantificar o grau de proptose, como por exemplo o exoftalmômetro de Hertel ou de Luedde. Altos valores ou assimetrias importantes são considerados patológicos³³.

A motilidade ocular é estudada por meio da análise das versões e ducções bem como pela presença de diplopia nas diferentes posições do olhar. Vale lembrar que a limitação da motilidade ocular ocorre nos movimentos que exigem relaxamento do músculo acometido, ou seja, quando o músculo reto inferior, por exemplo, está espessado a limitação se dá no olhar para cima. Os retos inferior e medial são os músculos mais comumente afetados, seguidos pelos retos superior e lateral. Esse aumento muscular é fator de gravidade e cursa com proptose, restrição da motilidade ocular, diplopia binocular e aumenta o risco para desenvolvimento de neuropatia ótica compressiva^{35,37}.

Deve-se avaliar também o sentido visual (visão de cores, campo visual e acuidade visu-

al). É interessante notar que, mesmo em casos graves de perda visual, a papila do nervo óptico comumente é normal. Com o intuito de caracterizar e acompanhar a neuropatia óptica, a campimetria visual é o exame fundamental. Nela, vários tipos de defeitos podem estar presentes de acordo com a intensidade e a gravidade do sofrimento neurológico³⁵.

Os exames de imagem complementares, como a tomografia computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RMN), são essenciais para avaliação do acometimento muscular e do nervo óptico. São exames importantes também para o seguimento da doença para o planejamento cirúrgico de decompressão orbitária (Figura 11).

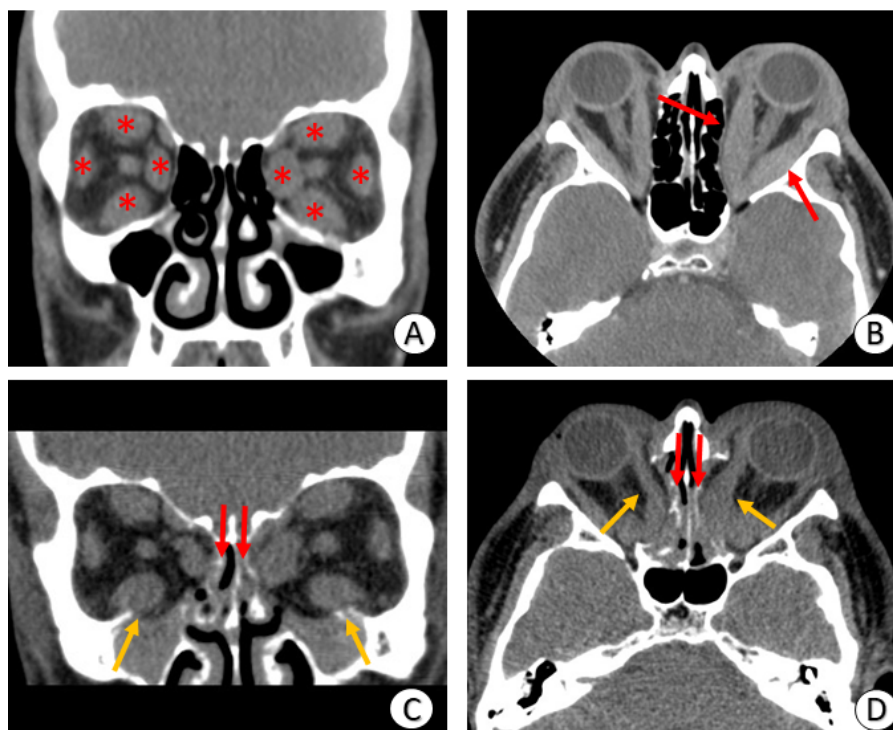


Figura 11: Tomografia computadorizada de órbita. **A e B:** Observe o aumento exuberante e assimétrico (pior à esquerda) da musculatura ocular extrínseca (asteriscos e setas); cortes coronal e axial, respectivamente. **C e D:** Aparência após decompressão orbitária das paredes medial (setas vermelhas) e inferior (setas amarelas na figura C) bilateralmente (observe a mudança na posição dos retos mediais em direção à cavidade nasal – setas amarelas na figura D).

O tratamento baseia-se no controle de fatores externos, hormonais, terapia anti-inflamatória e correção cirúrgica das sequelas orbito-palpebrais^{32,33,35-38}.

Fatores genéticos e ambientais estão envolvidos no desenvolvimento da OG. Desses, o taba-

gismo é o principal fator de risco modificável em pacientes geneticamente predispostos, independente do subtipo^{33,36,37,39}.

Durante a fase inflamatória da OG, com CAS elevado, está indicado terapia anti-inflamatória e imunossupressora. A corticoterapia endovenosa é

mais eficaz e apresenta menos efeitos colaterais do que a por via oral prolongada³⁸.

O tratamento de escolha é a pulsoterapia com metilprednisolona 500mg por dose semanal. Entretanto, a dose cumulativa dos esteroides não deve exceder 5,0g, visto que os riscos dos efeitos colaterais sistêmicos ultrapassam os benefícios. A associação com a radioterapia fracionada se mostrou benéfica, ainda que controversa. A dose preconizada é de 20 Gy³². Mais recentemente, anticorpos monoclonais como o Rituximab, Tocilizumab e Teprotumumab têm sido empregados com sucesso em pacientes resistentes à corticoterapia.

Na fase de estabilização, aborda-se cirurgicamente as sequelas. Geralmente, a descompressão orbitária é realizada primeiro, seguido pela correção do estrabismo e por último as retrações palpebrais.

O acompanhamento da OG é multidisciplinar e envolve oftalmologistas e endocrinologistas experientes no assunto.

8 – Síndrome de Sjögren:

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença inflamatória sistêmica crônica, de natureza autoimune, e que acomete preferencialmente as glândulas exócrinas secretoras de lágrima e saliva. A partir da sua descrição inicial em 1933, pelo oftalmologista sueco Henrik S.C. Sjögren (1899-1986), a Ceratoconjuntivitis *Sicca* passou a ser reconhecida pela tríade de boca e olhos secos (xerostomia e xeroftalmia), fadiga e artralgia⁴⁰⁻⁴².

Em 2002, na tentativa de uniformizar as diversas classificações diagnósticas utilizadas até então, o Consenso Americano-Europeu descreveu e validou os critérios que definem a Síndrome de Sjögren (Tabela 2) e em 2016, o *American College of Rheumatology* (ACR) e a *European League Against Rheumatism* (EULAR) realizaram a última atualização^{43,44} (Tabela 3).

Tabela 2

Critérios diagnósticos para Síndrome de Sjögren⁴⁴.

Critérios do Consenso Americano-Europeu (2002):	
1. Sintomas oculares	Pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo: a) Tem problemas oculares diários e persistentes, relacionados a quadro de olho seco há mais de três meses? b) Tem sensação de areia ou queimação ocular? c) Usa colírios lubrificantes mais de três vezes ao dia?
2. Sintomas orais	Pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo: a) Tem sensação de boca seca há mais de três meses? b) Tem inchaço recorrente ou persistente das glândulas salivares, na idade adulta? c) Sente necessidade de ingerir líquidos para ajudar na deglutição de alimentos sólidos?
3. Sinais oculares	Positividade em pelo menos um dos dois testes abaixo. a) Teste de Schirmer I (< 5 mm em 5 minutos) b) Rosa Bengala (> 4 pontos na escala de Bijsterveld)
4. Achados histopatológicos	Aglomeração de pelo menos 50 células mononucleares em biópsia de 4 mm ² da glândula salivar.
5. Comprometimento da glândula salivar	Positividade em pelo menos um dos três métodos abaixo. a) Cintilografia da glândula salivar b) Sialografia da glândula parótida c) Fluxo salivar sem estímulo reflexo (< 1,5 mL em 15 minutos) 6. Auto-anticorpos
Critérios de exclusão:	Presença de pelo menos um dos seguintes auto-anticorpos séricos: a) Anticorpos contra os antígenos Ro/SS-A ou La/SS-B Linfoma pré-existente, AIDS, sarcoidose ou doença do enxerto-hospedeiro.
Avaliação diagnóstica	Provável SS primária: Presença de pelo menos 3 dos 6 itens. SS primária: Presença de pelo menos 4 dos 6 itens (aceitando como padrão sorológico positivo apenas SS-A ou SS-B). Provável SS secundária: Combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 1 item positivos entre as questões 3, 4 ou 5. SS secundária: Combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 2 itens positivos entre as questões 3, 4 ou 5.

Tabela 3

Critérios atualizados para o diagnóstico de Síndrome de Sjögren⁴³.

Critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR- EULAR/2017).	
Critério de Inclusão	1. Glândula salivar labial com sialadenite linfocítica focal e pontuação focal de ≥ 1 Classificação: 3
	2. Anticorpos anti-SSA (anti-Ro) positivo Classificação: 3
	3. Pontuação de coloração ocular ≥ 5 (ou pontuação de van Bijsterveld ≥ 4) em pelo menos 1 olho. Classificação: 1
	4. Teste de Schirmer ≤ 5 mm/5 min em pelo menos 1 dos olhos. Classificação: 1
	5. Taxa de fluxo salivar total não estimulada $\leq 0,1$ mL/min. Classificação: 1
Critérios de exclusão	- História de radioterapia de cabeça e pescoço
	- Infecção ativa por hepatite C (confirmada por reação em cadeia da polimerase - PCR)
	- Aids
	- Sarcoidose
	- Amiloidose
	- Doença enxerto versus hospedeiro
	- Doença relacionada com IgG4
Para preencher os critérios de inclusão, os pacientes devem ter 1 pontuação ≥ 4 , pelo menos 1 sintoma de xerofthalmia ou xerostomia e nenhum critério de exclusão.	

A síndrome de Sjogren pode ser classificada em SS primária (SSp) ou SS secundária (SSs), quando acompanha outras doenças reumáticas inflamatórias autoimunes como lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e esclerose sistêmica. Exclui-se o diagnóstico de SS nos pacientes com xerofthalmia e xerostomia que são portadores de condições progressivas como hepatite C, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), doença do enxerto-versus-hospedeiro, sarcoidose, doença relacionada a IgG4 ou histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço.

Dados epidemiológicos indicam distribuição universal, predomínio do sexo feminino na proporção de 9 mulheres para cada homem acometido e idade de maior incidência entre 45-55 anos. A prevalência estimada varia entre 0.1 a 0.2%^{45,46}.

A etiologia e os mecanismos patogênicos da doença não são bem elucidados. Fatores ambientais como agentes infecciosos (vírus Epstein-Barr, Coxsachie, HTLV-1, herpesvírus humano tipo 6 e tipo 8, entre outros) e disfunções hormonais têm sido considerados gatilhos para o desenvolvimento da SS em pacientes predispostos. A apoptose de células do epitélio glandular e consequente exposição de auto-antígenos podem desencadear injúria tecidual imunomediada. A ativação de lin-

fócitos T helper, a expressão de fator ativador de células B e de interleucina 23, em combinação com efeitos cumulativos da suscetibilidade genética e das alterações epigenéticas envolvidas na regulação do interferon tipo I parecem muito relevantes. Auto-anticorpos contra os complexos Ro/SS-A e La/SS-B, fator reumatoide e anticorpos antinucleares (FAN) são detectados em aproximadamente 60% dos pacientes⁴⁷.

O diagnóstico da SSp é uma tarefa complexa. Seu espectro clínico pode variar desde uma exocrinopatia benigna e lentamente progressiva até uma desordem sistêmica heterogênea e grave, com acometimento de diversos órgãos, caracterizada pelo risco aumentado de transformação linfomatoso⁴⁸⁻⁵¹.

O quadro clínico (Figura 12) que suscita a suspeita diagnóstica ocorre em consequência das lesões glandulares e redução de saliva e lágrima (xerofthalmia e xerostomia), das dores articulares e da fadiga (Quadro 1). O conjunto deve ser investigado por equipe multiprofissional, envolvendo médicos reumatologista, oftalmologista e dentistas e os pacientes devem ser submetidos à avaliação oftalmológica completa, com ênfase na superfície ocular, o que inclui a realização do teste de Schirmer-I,

do tempo de ruptura do filme lacrimal e medidas do grau de dano da córnea (ceratite) e da conjuntiva (Figura 13). Além do citado, todos os pacientes com SS devem realizar avaliação

complementar de rotina durante o acompanhamento, realizando exames bioquímicos gerais e biomarcadores e biópsia de glândula salivar labial (Figura 13).

Quadro 1

Manifestações clínicas na Síndrome de Sjögren.

Sinais e sintomas mais comuns na Síndrome de Sjögren.

- Febre, perda ponderal e adenopatia.
- Aumento das glândulas lacrimais, salivares submandibulares ou das parótidas.
- Artralgia de ritmo inflamatório, artrite
- Xerodermia, urticária, eritema polimorfo, púrpura vasculítica
- Miosite
- Glomerulonefrite, nefrite túbulo-intersticial, acidose tubular renal
- Tosse persistente, dispneia, doença pulmonar intersticial
- Polineuropatia sensitiva-motora, mononeurite múltipla, ganglionopatias
- Meningite linfocítica, convulsões, neurite óptica, mielite transversa, acidente isquêmico transitório - AIT, acidente vascular cerebral - AVC
- Disfunção esofagiana, pancreatite, diarreia
- Dispareunia, prejuízo na satisfação sexual, disfunção reprodutiva.



Figura 12: Manifestações da Síndrome de Sjögren. **A:** Hiperemia ocular e xerostomia. **B:** Boca seca, língua craquelada e despapilada. **C:** Parotidite. **D:** Artropatia de Jaccoud. **E:** Vasculite cutânea. **F:** Púrpura.

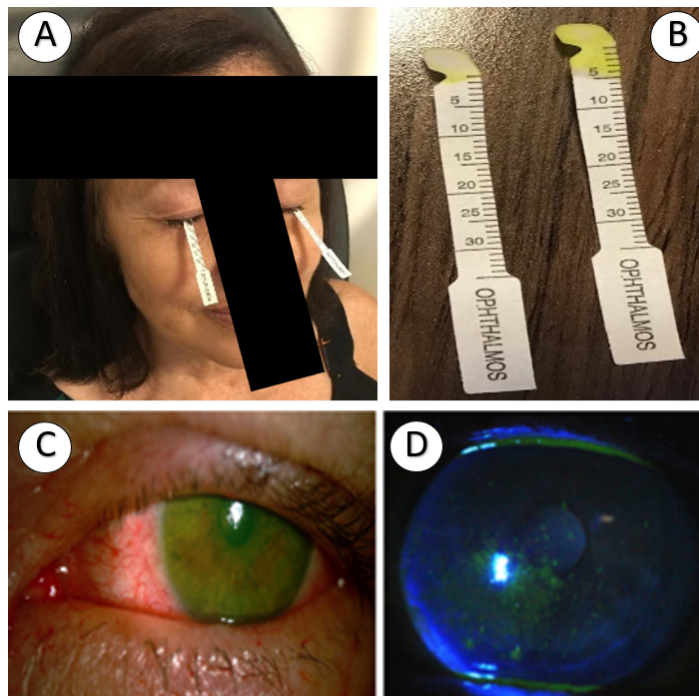


Figura 13: Testes de avaliação funcional. **A e B:** Teste de Shirmer I. **C:** Hiperemia Conjuntival (córnea com coloração amarelada pela presença de corante fluoresceína). **D:** Ceratite puntata revelada pelo corante de fluoresceína.

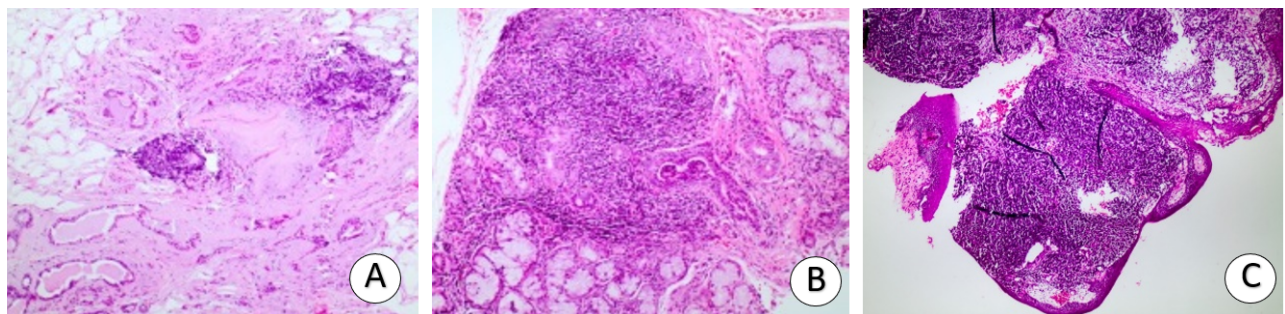


Figura 14: Histologia de glândula salivar labial em portador de Síndrome de Sjogren. **A:** Infiltrado inflamatório linfocitário benigno policlonal, focal, periductal, corado com hematoxilina e eosina (HE). (Aumento de 40x). Nota-se a formação de foco com mais de 50 linfócitos agrupados. **B:** Proliferação linfóide no centro germinativo, padrão nodular, lesão linfoepitelial e de tecido adiposo adjacente. **C:** Linfoma de células B de zona marginal extra-nodal, tipo MALT, na glândula lacrimal.

O prejuízo na função das glândulas salivares pode ser confirmado por sialometria, por sialografia ou por cintilografia de parótidas e glândulas salivares submandibulares.

Um subgrupo considerável de pacientes apresenta manifestações sistêmicas extra-glandulares (MEG) relevantes, além da tríade clássica já mencionada^{50,52} (Quadro 1).

Da mesma maneira que em outras doenças reumáticas inflamatórias, não se conhece tratamento curativo para a SS. O objetivo é melhorar sintomas e qualidade de vida e prevenir complica-

ções. A estratégia terapêutica atua com foco em três frentes: reduzir inflamação tecidual, substituir lágrima e saliva, tornar mínimo os danos cumulativos ao longo do tempo de doença. Os cuidados devem ser feitos por equipe multidisciplinar. Medidas de promoção de saúde, orientação para higiene bucal, hábitos de vida com alimentação saudável e restrição de açúcar, exclusão de vícios, prática de atividade física, aumento da ingestão de água, uso de cremes dentais não abrasivos, com xilitol, acompanhamento odontológico periódico, preservação da lágrima.⁵³ A primeira linha para

a inflamação inclui corticoide na fase aguda e hidroclicloroquina na fase crônica.

Os sintomas secos devem ser aliviados com o uso frequente de lubrificante ocular, géis e colírios sem conservantes, e substitutos de saliva. Agentes parassimpatomiméticos, como a pilocarpina e a cevimelina, ajudam no estímulo à produção dessas secreções^{54,55}. Em conjunto, os secretagogos e os substitutivos ajudam a reduzir as infecções orais e dentárias e complicações oftálmicas como ceratite, úlcera corneana, etc. Colírios de corticosteroides e ciclosporina tópica 0,05%, preparações autólogas são reservadas para situações específicas à critério do especialista.

REFERÊNCIAS:

- Bastos TMA, Oliveira IP, Jorge R. Manifestações oculares de doenças sistêmicas: retinopatias diabética e hipertensiva. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2022; supl 2.55(2):e-178543. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2022.178543>
- Burkholder BM, Jabs DA. Uveitis for the non-ophthalmologist. *BMJ*. Published online February 3, 2021. doi:10.1136/bmj.m4979
- Gonzalez Fernandez D, Nascimento H, Nascimento C, Muccioli C, Belfort R. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 New Patients in 15 Months. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2017;25(3). doi:10.3109/09273948.2015.1132741
- Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet*. 2004;363(9425). doi:10.1016/S0140-6736(04)16412-X
- DUBEY JP. The History of *Toxoplasma gondii* - The First 100 Years. *Journal of Eukaryotic Microbiology*. 2008;55(6). doi:10.1111/j.1550-7408.2008.00345.x
- Furtado JM, Winthrop KL, Butler NJ, Smith JR. Ocular toxoplasmosis I: parasitology, epidemiology and public health. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2013;41(1). doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02821.x
- Furtado J, Smith J, Belfort R, Gattley D, Winthrop K. Toxoplasmosis: A global threat. *Journal of Global Infectious Diseases*. 2011;3(3). doi:10.4103/0974-777X.83536
- Butler NJ, Furtado JM, Winthrop KL, Smith JR. Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2013;41(1). doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02838.x
- de Angelis RE, Veronese Rodrigues M de L, Passos ADC, et al. Frequency and visual outcomes of ocular toxoplasmosis in an adult Brazilian population. *Scientific Reports*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-83051-0
- Morais FB, Arantes TEF e, Muccioli C. Current Practices in Ocular Toxoplasmosis: A Survey of Brazilian Uveitis Specialists. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2018;26(2). doi:10.1080/09273948.2016.1215471
- Bosch-Driessen LEH, Berendschot TTJM, Ongkosuwitto J v, Rothova A. Ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2002;109(5). doi:10.1016/S0161-6420(02)00990-9
- Arruda S, Vieira BR, Garcia DM, et al. Clinical manifestations and visual outcomes associated with ocular toxoplasmosis in a Brazilian population. *Scientific Reports*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-82830-z
- Hook EW. Syphilis. *The Lancet*. 2017;389(10078). doi:10.1016/S0140-6736(16)32411-4
- <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/overview.htm#Syphilis> . Acesso em 15 de maio de 2021.
- <http://indicadoressifilis.aids.gov.br>. Acesso em 15 de maio de 2021.
- <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/syphilis/case-definition/2018/>. Acesso em 15 de maio de 2021.
- Furtado JM, Arantes TE, Nascimento H, et al. Clinical Manifestations and Ophthalmic Outcomes of Ocular Syphilis at a Time of Re-Emergence of the Systemic Infection. *Scientific Reports*. 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-30559-7
- Northey LC, Skalicky SE, Gurbaxani A, McCluskey PJ. Syphilitic uveitis and optic neuritis in Sydney, Australia. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(9). doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306168
- Vaze A, de Angelis RE, Simões M, et al. Optical Coherence Tomography Findings in Ocular Syphilis Involving the Posterior Segment of the Eye. *Ocular Immunology and Inflammation*. Published online April 15, 2021. doi:10.1080/09273948.2021.1892152
- <https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm> . Acesso em 15 de maio de 2021.
- Agostini FA, Queiroz RP, Azevedo DOM, Henriques JF, Campos WR, Vasconcelos-Santos D v. Intravenous Ceftriaxone for Syphilitic Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2018;26(7). doi:10.1080/09273948.2017.1311926
- Oliver GF, Stathis RM, Furtado JM, et al. Current ophthalmology practice patterns for syphilitic uveitis. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(11). doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313207
- Queiroz R de P, Inês DV, Diligenti FT, et al. The ghost of the great imitator: prognostic factors for poor outcome in syphilitic uveitis. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2019;9(1). doi:10.1186/s12348-019-0169-8
- Cassidy J. Ophthalmologic Examinations in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis. *PEDIATRICS*. 2006;117(5). doi:10.1542/peds.2006-0421
- Kanski JJ. Juvenile arthritis and uveitis. *Survey of Ophthalmology*. 1990;34(4). doi:10.1016/0039-6257(90)90026-R
- Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic Anterior Uveitis in Children: Clinical Characteristics and Complications. *American Journal of Ophthalmology*. 2009;147(4). doi:10.1016/j.ajo.2008.11.009

27. MONNET D. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis*1A study of 175 cases. *Ophthalmology*. 2004;111(4). doi:10.1016/j.ophtha.2003.07.011
28. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute Anterior Uveitis and HLA-B27. *Survey of Ophthalmology*. 2005;50(4). doi:10.1016/j.survophthal.2005.04.003
29. Gonzalez Fernandez D, Nascimento H, Nascimento C, Muccioli C, Belfort R. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 New Patients in 15 Months. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2017;25(3). doi:10.3109/09273948.2015.1132741
30. Holland GN, Vaudaux JD, Jeng SM, et al. Characteristics of Untreated AIDS-related Cytomegalovirus Retinitis. I. Findings before the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy (1988 to 1994). *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(1). doi:10.1016/j.ajo.2007.09.023
31. Jabs DA, Ahuja A, van Natta M, Dunn JP, Yeh S. Comparison of Treatment Regimens for Cytomegalovirus Retinitis in Patients with AIDS in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ophthalmology*. 2013;120(6). doi:10.1016/j.ophtha.2012.11.023
32. Genere N, Stan MN. Current and Emerging Treatment Strategies for Graves' Orbitopathy. *Drugs*. 2019;79(2). doi:10.1007/s40265-018-1045-9
33. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(8). doi:10.1056/NEJMr0905750
34. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(2). doi:10.1038/s41574-019-0305-4
35. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' Ophthalmopathy: Epidemiology and Natural History. *Internal Medicine*. 2014;53(5). doi:10.2169/internalmedicine.53.1518
36. Nunery WR, Martin RT, Heinz GW, Gavin TJ. The Association of Cigarette Smoking with Clinical Subtypes of Ophthalmic Graves' Disease. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 1993;9(2). doi:10.1097/00002341-199306000-00001
37. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(3). doi:10.1530/EJE-07-0666
38. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment Modalities for Graves' Ophthalmopathy: Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(8). doi:10.1210/jc.2009-0376
39. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clinical Endocrinology*. 2013;79(2). doi:10.1111/cen.12222
40. Murube J. Criteria for Diagnosis of Sjogren-Jones Syndromes. *The Ocular Surface*. 2011;9(2). doi:10.1016/S1542-0124(11)70013-1
41. Murube J. Henrik Sjögren, 1899–1986. *The Ocular Surface*. 2010;8(1). doi:10.1016/S1542-0124(12)70212-4
42. Murube J. The First Definition of Sjögren's Syndrome. *The Ocular Surface*. 2010;8(3). doi:10.1016/S1542-0124(12)70221-5
43. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(1). doi:10.1002/art.39859
44. Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61(6). doi:10.1136/ard.61.6.554
45. Valim V, Trevisani VFM, Pasoto SG, et al. Recomendações para o tratamento da síndrome de Sjögren. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2015;55(5). doi:10.1016/j.rbr.2015.07.004
46. Binard A D-PVFBJSYPSA. Epidemiology of Sjögren's syndrome: where are we now? *Clin Exp Rheumatol*. 2007;Jan-Feb;25(1):1-4.
47. Fox RI, Chan EK, Ho-II K. Laboratory evaluation of patients with Sjögren's syndrome. *Clinical Biochemistry*. 1992;25(3). doi:10.1016/0009-9120(92)90341-0
48. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (the GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol*. 2018;May-Jun;36(Suppl 112(3):121-129).
49. Hall JC, Baer AN, Shah AA, et al. Molecular Subsetting of Interferon Pathways in Sjögren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(9). doi:10.1002/art.39204
50. de Oliveira F, Fantucci M, Adriano L, et al. Neurological and Inflammatory Manifestations in Sjögren's Syndrome: The Role of the Kynurenine Metabolic Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(12). doi:10.3390/ijms19123953
51. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *Journal of Clinical Pathology*. 1968;21(5). doi:10.1136/jcp.21.5.656
52. Horvath IF, Szanto A, Papp G, Zeher M. Clinical Course, Prognosis, and Cause of Death in Primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Immunology Research*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/647507
53. Rocha EM, Paula JS, Reinach PS. Punctal occlusion in Sjögren's syndrome needs clarification. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(12). doi:10.1038/nrrheum.2012.53-c1
54. Fife RS, Chase WF, Dore RK, et al. Cevimeline for the Treatment of Xerostomia in Patients With Sjögren Syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(11). doi:10.1001/archinte.162.11.1293
55. Vivino FB. Pilocarpine Tablets for the Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Patients With Sjögren Syndrome₁&sub>2</sub>₃₄₅₆₇₈₉₁₀₁₁₁₂₁₃₁₄₁₅₁₆₁₇₁₈₁₉₂₀₂₁₂₂₂₃₂₄₂₅₂₆₂₇₂₈₂₉₃₀₃₁₃₂₃₃₃₄₃₅₃₆₃₇₃₈₃₉₄₀₄₁₄₂₄₃₄₄₄₅₄₆₄₇₄₈₄₉₅₀₅₁₅₂₅₃₅₄₅₅₅₆₅₇₅₈₅₉₆₀₆₁₆₂₆₃₆₄₆₅₆₆₆₇₆₈₆₉₇₀₇₁₇₂₇₃₇₄₇₅₇₆₇₇₇₈₇₉₈₀₈₁₈₂₈₃₈₄₈₅₈₆₈₇₈₈₈₉₉₀₉₁₉₂₉₃₉₄₉₅₉₆₉₇₉₈₉₉₁₀₀₁₀₁₁₀₂₁₀₃₁₀₄₁₀₅₁₀₆₁₀₇₁₀₈₁₀₉₁₁₀₁₁₁₁₁₂₁₁₃₁₁₄₁₁₅₁₁₆₁₁₇₁₁₈₁₁₉₁₂₀₁₂₁₁₂₂₁₂₃₁₂₄₁₂₅₁₂₆₁₂₇₁₂₈₁₂₉₁₃₀₁₃₁₁₃₂₁₃₃₁₃₄₁₃₅₁₃₆₁₃₇₁₃₈₁₃₉₁₄₀₁₄₁₁₄₂₁₄₃₁₄₄₁₄₅₁₄₆₁₄₇₁₄₈₁₄₉₁₅₀₁₅₁₁₅₂₁₅₃₁₅₄₁₅₅₁₅₆₁₅₇₁₅₈₁₅₉₁₆₀₁₆₁₁₆₂₁₆₃₁₆₄₁₆₅₁₆₆₁₆₇₁₆₈₁₆₉₁₇₀₁₇₁₁₇₂₁₇₃₁₇₄₁₇₅₁₇₆₁₇₇₁₇₈₁₇₉₁₈₀₁₈₁₁₈₂₁₈₃₁₈₄₁₈₅₁₈₆₁₈₇₁₈₈₁₈₉₁₉₀₁₉₁₁₉₂₁₉₃₁₉₄₁₉₅₁₉₆₁₉₇₁₉₈₁₉₉₂₀₀₂₀₁₂₀₂₂₀₃₂₀₄₂₀₅₂₀₆₂₀₇₂₀₈₂₀₉₂₁₀₂₁₁₂₁₂₂₁₃₂₁₄₂₁₅₂₁₆₂₁₇₂₁₈₂₁₉₂₂₀₂₂₁₂₂₂₂₂₃₂₂₄₂₂₅₂₂₆₂₂₇₂₂₈₂₂₉₂₃₀₂₃₁₂₃₂₂₃₃₂₃₄₂₃₅₂₃₆₂₃₇₂₃₈₂₃₉₂₄₀₂₄₁₂₄₂₂₄₃₂₄₄₂₄₅₂₄₆₂₄₇₂₄₈₂₄₉₂₅₀₂₅₁₂₅₂₂₅₃₂₅₄₂₅₅₂₅₆₂₅₇₂₅₈₂₅₉₂₆₀₂₆₁₂₆₂₂₆₃₂₆₄₂₆₅₂₆₆₂₆₇₂₆₈₂₆₉₂₇₀₂₇₁₂₇₂₂₇₃₂₇₄₂₇₅₂₇₆₂₇₇₂₇₈₂₇₉₂₈₀₂₈₁₂₈₂₂₈₃₂₈₄₂₈₅₂₈₆₂₈₇₂₈₈₂₈₉₂₉₀₂₉₁₂₉₂₂₉₃₂₉₄₂₉₅₂₉₆₂₉₇₂₉₈₂₉₉₃₀₀₃₀₁₃₀₂₃₀₃₃₀₄₃₀₅₃₀₆₃₀₇₃₀₈₃₀₉₃₁₀₃₁₁₃₁₂₃₁₃₃₁₄₃₁₅₃₁₆₃₁₇₃₁₈₃₁₉₃₂₀₃₂₁₃₂₂₃₂₃₃₂₄₃₂₅₃₂₆₃₂₇₃₂₈₃₂₉₃₃₀₃₃₁₃₃₂₃₃₃₃₃₄₃₃₅₃₃₆₃₃₇₃₃₈₃₃₉₃₄₀₃₄₁₃₄₂₃₄₃₃₄₄₃₄₅₃₄₆₃₄₇₃₄₈₃₄₉₃₅₀₃₅₁₃₅₂₃₅₃₃₅₄₃₅₅₃₅₆₃₅₇₃₅₈₃₅₉₃₆₀₃₆₁₃₆₂₃₆₃₃₆₄₃₆₅₃₆₆₃₆₇₃₆₈₃₆₉₃₇₀₃₇₁₃₇₂₃₇₃₃₇₄₃₇₅₃₇₆₃₇₇₃₇₈₃₇₉₃₈₀₃₈₁₃₈₂₃₈₃₃₈₄₃₈₅₃₈₆₃₈₇₃₈₈₃₈₉₃₉₀₃₉₁₃₉₂₃₉₃₃₉₄₃₉₅₃₉₆₃₉₇₃₉₈₃₉₉₄₀₀₄₀₁₄₀₂₄₀₃₄₀₄₄₀₅₄₀₆₄₀₇₄₀₈₄₀₉₄₁₀₄₁₁₄₁₂₄₁₃₄₁₄₄₁₅₄₁₆₄₁₇₄₁₈₄₁₉₄₂₀₄₂₁₄₂₂₄₂₃₄₂₄₄₂₅₄₂₆₄₂₇₄₂₈₄₂₉₄₃₀₄₃₁₄₃₂₄₃₃₄₃₄₄₃₅₄₃₆₄₃₇₄₃₈₄₃₉₄₄₀₄₄₁₄₄₂₄₄₃₄₄₄₄₄₅₄₄₆₄₄₇₄₄₈₄₄₉₄₅₀₄₅₁₄₅₂₄₅₃₄₅₄₄₅₅₄₅₆₄₅₇₄₅₈₄₅₉₄₆₀₄₆₁₄₆₂₄₆₃₄₆₄₄₆₅₄₆₆₄₆₇₄₆₈₄₆₉₄₇₀₄₇₁₄₇₂₄₇₃₄₇₄₄₇₅₄₇₆₄₇₇₄₇₈₄₇₉₄₈₀₄₈₁₄₈₂₄₈₃₄₈₄₄₈₅₄₈₆₄₈₇₄₈₈₄₈₉₄₉₀₄₉₁₄₉₂₄₉₃₄₉₄₄₉₅₄₉₆₄₉₇₄₉₈₄₉₉₅₀₀