

A Síndrome Crônica De Sjögren: Uma Revisão Bibliográfica

The Sjögren's Chronic Syndrome: A Review

Gisele Paula De Vito

Acadêmicos Do Curso De Biomedicina Da Universidade Positivo.

Júlia Ribeiro Thomaz

Acadêmicos Do Curso De Biomedicina Da Universidade Positivo.

Maria Fernanda Forbeck Cunha

Acadêmicos Do Curso De Biomedicina Da Universidade Positivo.

Rafaelli Lisinski Santana

Acadêmicos Do Curso De Biomedicina Da Universidade Positivo.

Thais Aparecida Belo

Acadêmicos Do Curso De Biomedicina Da Universidade Positivo.

Stephanie Dynczuki Navarro

Acadêmicos Do Curso De Biomedicina Da Universidade Positivo.

Camila Nunes De Moraes Ribeiro

Professor Doutor Do Curso De Biomedicina Da Universidade Positivo.

João Luiz Coelho Ribas

Professor Doutor Do Curso De Biomedicina Da Universidade Positivo.

RESUMO

A Síndrome de Sjögren (SS) pode ser definida como uma doença inflamatória sistêmica crônica do tecido conjuntivo que afeta glândulas salivares e lacrimais. Pode ser caracterizada como primária, na ausência de doenças do tecido conjuntivo e secundária na associação com outras doenças deste tecido. Os sintomas mais frequentes manifestados são a xerofthalmia (olhos secos) e xerostomia (boca seca). A patogenia da doença caracteriza-se pela infiltração linfo-plasmocitária nas glândulas, e o tratamento varia de acordo com o caso clínico, mas tem como finalidade diminuir os sintomas e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Portanto, caracteriza-se como uma doença de acompanhamento rigoroso e minucioso e que necessita de um diagnóstico imediato para aprimorar o tratamento. O principal objetivo deste trabalho foi elaborar um artigo de revisão bibliográfica a partir de estudos prévios acerca desta síndrome.

Palavras chave: *síndrome seca, doença autoimune, lesões glandulares, Síndrome de Sjögren diagnóstico e tratamento.*

ABSTRACT

Sjögren's syndrome (SS) can be defined as a chronic systemic inflammatory disease of the connective tissue that affects salivary and lacrimal glands. It can be characterized as primary, in the absence of connective tissue, or secondary, in association with other diseases of this tissue. The most frequent symptoms are xerophthalmia (dry eyes) and xerostomia (dry mouth). The pathogenesis of the disease is characterized by lymphoplasmacytic infiltration in the glands, and the treatment varies according to the clinical case, but it is aimed at reducing the symptoms of the disease and providing a better quality of life to the patients. Therefore, it is a disease characterized by its rigorous and meticulous monitoring that needs a immediate diagnosis to improve the

treatment. The main purpose of this work was to elaborate an article of bibliographic review from previous studies about this syndrome.

Key-words: dry syndrome, autoimmune disease, glandular lesion, Sjögren's syndrome diagnosis and treatment.

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas são caracterizadas por mudanças permanentes no organismo, em que seus sintomas se manifestam de forma contínua, durante longos períodos e que apresentam uma recuperação parcial (Freitas & Mendes, 1999).

A Síndrome de Sjögren (SS) é caracterizada como uma doença inflamatória sistêmica crônica do tecido conjuntivo que afeta glândulas salivares e lacrimais (Pedersen et al., 1999). Essa doença, de provável etiologia autoimune, desencadeia quadros clínicos de xerofthalmia (olhos secos) e xerostomia (boca seca). Na xerostomia, por exemplo, o paciente apresenta dificuldade na deglutição e também na digestão (Mandel & Surattanont, 2002). Além dessas duas glândulas exócrinas, algumas outras também podem estar relacionadas com os sintomas da doença, como o pâncreas, glândulas sudoríparas, glândulas mucosas do trato respiratório, gastrointestinal e urogenital (Jonsson et al., 2002; Moutsopoulos et al., 1980; Rehman, 2003).

A patogenia da SS se dá a partir de Linfócitos B ativados, que se transformam em plasmócitos e sintetizam anticorpos contra antígenos do epitélio dos ácinos e dos ductos glandulares das glândulas exócrinas, ou seja, a doença caracteriza-se por uma infiltração linfo-plasmocitária nessas glândulas (Esch, 2001; Yamamoto, 2003). Assim, a função das glândulas fica totalmente comprometida, pois não conseguem mais liberar seus produtos nos ductos devido a essa agressão tecidual. Além disso, há a preocupação da manifestação de linfomas Não-Hodgkin em pacientes diagnosticados com a SS, devido ao aumento expressivo das glândulas salivares (Field et al., 1997). Também, por afetar as glândulas lacrimais, é lógico pensar que na SS há danos à superfície ocular, a qual sofre um

intenso aumento e leva a uma perda significativa da sensibilidade corneal em pacientes com a doença (Frost-Larsen et al., 1980).

A SS pode ser caracterizada como doença primária das glândulas exócrinas, ou, também, como secundária, quando está associada a outras doenças autoimunes, como, por exemplo, lúpus e artrite reumatoide, dentre outras (Asmussen & Bowman, 2001). A SS primária apresenta-se geralmente de forma muito lenta, com sintomas inespecíficos que aparecem sutilmente, dificultando seu diagnóstico (Moutsopoulos et al., 1980). Também já foi relacionado a influência de fatores ambientais, como algumas infecções virais ou bacterianas prévias, como sendo potenciais estimulantes da resposta imune ao epitélio glandular em pacientes diagnosticados com a SS (Abe et al., 1999; Aragona et al., 1999). Além disso, cerca de 9 mulheres para 1 homem são afetadas pela doença, e na grande maioria, em indivíduos entre 40-50 anos. Sendo assim, distúrbios hormonais, como a deficiência de andrógenos, estrógeno e progesterona, também podem estar envolvidos no desenvolvimento da doença (Hansen et al. 2003; Hayashi et al., 2004).

O tratamento pode variar muito de acordo com o quadro clínico de cada paciente e serve apenas para minimizar os sintomas, de forma que seja possível conviver com a doença (Ramos-Casals & Brito-Zerón, 2007). Além disso, o tratamento é relativo para cada caso, como por exemplo, para o tratamento de casos em que há hipossalivação é indicado o uso de saliva artificial, e em relação à secura dos olhos, lágrima artificial (Mariette, 2002).

O objetivo desse trabalho é elaborar um artigo de revisão bibliográfica a partir de estudos prévios acerca da Síndrome de Sjögren, trazendo o maior número de informações recentes e atualizadas em relação à doença e desenvolver um material completo de estudo a respeito da SS.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho de revisão bibliográfica utilizou métodos de pesquisa de artigos relacionados à Doença de Sjögren em plataformas *online* de estudos

científicos de março a junho de 2019. Foi utilizado o Google Acadêmico como ferramenta de busca. A partir daí, empregou-se o uso de palavras-chave, tais como: *doenças crônicas; doenças autoimunes; Síndrome de Sjögren; diagnóstico da doença de Sjögren.*

DISCUSSÃO

1. Diagnóstico

A síndrome de Sjögren frequentemente apresenta um diagnóstico tardio. Isso se dá, pois é uma doença que apresenta um curso variável e com diversos sinais clínicos, sendo que grande parte dos sintomas são inespecíficos (Kassan & Moutsopoulos, 2004). Além disso, são adotados diferentes critérios de diagnóstico para a SS por diferentes instituições e organizações, desta forma, os achados clínicos da doença não são avaliados isoladamente para concluir o real diagnóstico da SS, mas sim, estudados por uma equipe multidisciplinar de oftalmologistas, reumatologistas, otorrinolaringologistas, dentistas, dentre outros (Felberg & Dantas, 2006).

A versão mais recente e atualizada dos critérios a serem considerados para o diagnóstico da Doença de Sjögren foi estudada por especialistas americanos e europeus e ficou conhecida como o Consenso Americano-Europeu. Nele, são estabelecidas manifestações subjetivas e objetivas da síndrome seca, presença de pelo menos um dos autoanticorpos séricos anti-Ro (SSA), anti-La (SSB), anticorpos anti-nuclear e fator reumatoide, além de achados histopatológicos de glândulas salivares menores (Vitali et al., 2002). Este mesmo Consenso também determina alguns critérios de exclusão da SS, como linfomas pré-existentes, AIDS, sarcoidose e doença do enxerto contra hospedeiro (Vitali et al., 2002).

Outros achados complementares referentes ao diagnóstico clínico da SS estão presentes em alguns quadros de anemia moderada de doença crônica, manifestando-se em um quarto dos pacientes. Hemossedimentação elevada e hipergamaglobulinemia são os sinais mais frequentes (Tzioufas & Moutsopoulos, 2003; Fox et. al, 2007; Manthorpe, 2002). Além disso, a dosagem de outros autoanticorpos não específicos também foi encontrada em pacientes com a SS

primária, como o anticentrômero, a antimitocôndria, os anticorpos antifosfolipídeos, dentre outros (Routsias & Tzioufas, 2007).

2. Quadro Clínico

A maior ocorrência da Síndrome de Sjögren ocorre em mulheres de meia idade (Bowman et al., 2001; Rozaman et al., 2004), que apresentam frequentemente os seguintes sinais clínicos:

Manifestações orais: devido à destruição das glândulas salivares, ocorre o desenvolvimento da xerostomia, que nada mais é do que a manifestação de boca seca, portanto, há a necessidade de umedecê-la frequentemente (Tzioufas & Moutsopoulos, 2003; Sheikh & Shaw-Stiffel, 1995). Além disso, é comum que os pacientes apresentem sensação de queimação dos lábios, cáries dentárias, infecções bucais - como a candidíase -, fissuras nos lábios, aftas e úlceras, dificuldade e dor ao deglutir alimentos, e, em casos de SS primária, é frequente o aumento da glândula parótida (Fox & Liu, 2006; Fox et al., 2007; Kassan & Moutsopoulos, 2004).

Manifestações oculares: são os sinais mais comuns da SS. Ocorre diminuição da produção de lágrimas devido à destruição do epitélio conjuntival da córnea e do bulbo, determinando a ceratoconjuntivite seca. Assim, é comum que os pacientes sintam queimação nos olhos, sensibilidade à luz, vermelhidão, sensação de areia nos olhos, coceira, ausência de lágrimas e lesões oculares (Fox et al., 2007; Kassan & Moutsopoulos, 2004).

Manifestações articulares: relatos de casos de artrite são extremamente comuns na SS, além de dores ósseas (Fox et al., 2007).

Manifestações respiratórias e pulmonares: é comum pacientes apresentarem secreta da mucosa nasal, falta de ar e infecções frequentes do trato respiratório (Felberg & Dantas, 2006). Além disso, fibrose intersticial pulmonar e xerotraqueia são as manifestações pulmonares mais comuns na SS primária. Outros sinais clínicos como bronquite e pneumonite também são frequentemente observados nos pacientes (Quismorio, 1996; Bertoni et al., 2005).

Manifestações vasculares: pacientes com problemas como trombose venosa e vasculites necrotizantes (Fox & Liu, 2006).

Manifestações gêrito-urinárias: por conta da deficiência das glândulas vaginais, algumas mulheres podem apresentar secura vaginal. Também é comum ocorrência de glomerulonefrite e dor ao urinar (Felberg & Dantas, 2006; Tzioufas & Moutsopoulos, 2003).

Manifestações da tireoide: as doenças autoimunes da tireoide têm sido descritas em muitos casos de SS primária. Observa-se a presença de anticorpos antitireoidianos e funções alteradas dessa glândula, mediados pelos níveis elevados de TSH (Jara et al., 2007).

Manifestações gastrintestinais: a gastrite atrófica crônica afeta alguns pacientes, além de apresentarem secura de faringe e esôfago. Náuseas e dor no epigástrico são comuns (Gomes et al., 2010).

3. Tratamento

Até hoje, não existe uma cura definitiva para a doença, portanto, tratamentos paliativos são feitos para que os sintomas diminuam e os pacientes possam ter certa qualidade de vida. Dentre os tratamentos estão:

Tratamentos substitutivos de retenção: aplicação de colírios para a prevenção de lesões na córnea (Fox & Michelson, 2000). Os colírios contendo soro autológico apresentam interleucina, vitamina A e fatores de crescimento que vão realizar a estabilização ocular, diminuindo assim os sintomas (Noble et al., 2004). Outra medida usada para a retenção da lagrima no globo ocular é realizar uma barreira nos pontos lacrimais (Nichols et al., 2003).

Estimulação da produção de lágrima e saliva: é feita com a utilização de fármacos agonistas muscarínicos de uso geral, que vão estimular as glândulas a produzirem secreções, melhorando o quadro clínico. Os efeitos colaterais são pouco observados (Ono et al., 2004; Petrone et al., 2002).

Redução da inflamação local: a melhora dos sintomas oculares com a diminuição da inflamação pode ser feita pela administração tópica de

corticosteroides, porém, no uso crônico, efeitos colaterais podem vir a se manifestar, como o surgimento de catarata e glaucoma. (Avunduk et al., 2003).

Modulação da resposta imune: diminuir a produção de auto-anticorpos e a linfo-proliferação por meio de agentes imuno-moduladores, que irão amenizar a resposta imune gerada (Brown et al., 1998).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Sjögren, por se tratar de uma doença autoimune crônica sistêmica, necessita de um acompanhamento ainda mais rigoroso e cuidadoso com os pacientes já diagnosticados. Além do mais, profissionais das áreas da saúde devem estar atentos aos sintomas característicos da doença, não descartando exames essenciais em sua investigação, para que seja possível fechar um diagnóstico preciso e imediato, e assim, poder dar início o quanto antes ao tratamento mais adequado a cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE T.; NAKAJIMA, A.; MATSUNAGA, M., SAKURAGI, S.; KOMATSU, M. Decreased tear lactoferrin concentration in patients with chronic hepatitis C. Br J Ophthalmol, vol. 83, nº 6, p. 684-687, 1999.

ARAGONA, P.; MAGAZZU, G.; MACCHIA, G.; BARTOLONE, S.; DI PASQUALE, G.; VITALI, C.; FERRERI, G. Presence of antibodies against Helicobacter pylori and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjogren's syndrome. J Rheumatol, vol. 26, nº 6, p. 1306-1311, 1999.

ASMUSSEN, K.H.; BOWMAN, S.J. Outcome measures in Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford), vol. 40, nº 10, p.1085-1088, 2001.

AVUNDUK, A. M.; AVUNDUK, M. C.; VARNELL, E. D.; KAUFMAN, H. E. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-

inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*, vol. 136, n° 4, p. 593-602, 2003.

BERTONI, M.; NICCOLI, L.; PORCIELLO, G.; STORRI, G.; NANNINI, C.; MANES U. M.; PALAZZINI, H.; GALIE, N.; CANTINI, F. Pulmonary hypertension in primary Sjögren's syndrome: report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol*, vol. 24, n° 4, p. 431-4, 2005.

BOWMAN, S. J.; PILLEMER, S.; JONSSON, R.; ASMUSSEN, K.; VITALI, C.; MANTHORPE, R.; SUTCLIFFE, N. Revisiting Sjogren's syndrome in the new millenium: perspectives on assessment and outcome measures. *Rheumatology*, Oxford, UK, vol. 40, n° 10, p. 1180-8, 2001;

BROWN, N.A.; BRON, A.J.; HARDING, J.J.; DEWAR, H.M. Nutrition supplements and the eye. *Eye*, vol. 12, Pt 1, p. 127-33, 1998.

ESCH. T. R. Pathogenetic Factors in Sjögren's Syndrome: Recent Developments. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, vol. 13, n° 3, p. 244-251, 2001.

FELBERG, S.; DANTAS, P. E. C. Diagnóstico e tratamento da Síndrome de Sjögren. *Setor de Córnea e Doenças Externas do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo*, vol. 69, n° 6, p. 959-63, São Paulo/SP, 2006.

FIELD, E. A. et. al. The establishment of a xerostomia of a clinic: a prospective study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 35, p. 96-103, 1997.

FOX, R.; CREAMER, P., MOSCELLA, S. L. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: exocrine gland disease. *Up to Date*, 2007.

FOX, R. I.; LIU, A. Y. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol*, vol. 24, n° 5, p. 393-413, 2006.

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

FREITAS, M. C.; MENDES, M. M. R. Condições crônicas da saúde e o cuidado da enfermagem. Revista latino-americana de enfermagem. Ribeirão Preto/SP, vol. 7, nº 5, dez, 1999.

FROST-LARSEN, K.; ISAGER, H.; MANTHORPE, R.; PRAUSE J. U. Sjögren's syndrome. Ann Ophthalmol, vol. 12, nº 10, p. 836-846, 1980.

GOMES, R. S.; BRANDALISE, R.; ALBA, G. P.; FLATO, U. A.; JÚNIOR, J. E. M. Síndrome de Sjögren primária. Rev Bras Clin Med, vol. 8, nº 3, p. 254-65, 2010.

HANSEN, A.; LIPSKY, P. E.; DORNER, T. New concepts in the pathogenesis of Sjogren syndrome: many questions, fewer answers. Curr Opin Rheumatol, vol. 15, nº 5, p. 563-570, 2003.

HAYASHI, Y.; ARAKAKI, R.; ISHIMARU, N. Apoptosis and estrogen deficiency in primary Sjogren syndrome. Curr Opin Rheumatol, vol.16, nº 5 p. 522-526, 2004.

JARA, L.J.; NAVARRO, C.; BRITO-ZERÓN, MDEL. P.; GARCÍA-CARRASCO, H.; ESCÁRCEGA, R.O.; RAMOS-CASALS, M. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. Clin Rheumatol, vol. 26, nº10, p. 1601-6, 2007.

JONSSON R.; MOEN, K.; VESTRHEIM, D.; SZODORAY, P. Current issues in Sjogren's syndrome. Oral Dis, vol. 8, nº 3, p. 130-140, 2002.

KASSAN SS, MOUTSOPOULOS HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med, vol. 164, nº 12, p. 1275-84, 2004.

MANDEL L. M.; SURATTANONT, F. Bilateral parotid swelling: a review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, vol. 93, nº 3, p. 221-237, mar 2002.

MARIETTE, X. Current and potential treatment for primary Sjögren syndrome. Joint Bone Spine, vol. 69, p. 363-366, 2002.

MANTHORPE, R. Sjögren's syndrome criteria. Ann Rheum Dis, vol. 61, nº 6, p. 482-4, 2002.

MOUTSOPOULOS, H. M. SHUSED, T. M., MANN, D.L. Sjogren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med*, vol. 92, n° 2, p. 212-226, 1980.

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

NOBLE, B. A.; LOH, R. S.; ACLENNAN, S.; PESUDOVS, K.; REYNOLDS, A.; BRIDGES, L.R.; BURR, J.; STEWART, S.; QUERESHI, S. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol*, vol. 88, n° 5, p. 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*, vol. 138, n° 1, p. 6-17, 2004.

PEDERSEN, A. M.; REIBEL, J.; NORDGARDEN, H.; BERGEN, H. O.; JENSEN, J. L. NAUNTOFTE, B. Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. *Oral Dis*, vol. 5, n° 2, p. 128-138, 1999.

PETRONE, D.; CONDEMI, J. J.; FIFE, R.; GLUCK, O.; COHEN, S.; DALGIN, P. A doubleblind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*, vol. 46, n° 7, p. 48-54, 2002.

QUISMORIO, F.P. JR. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med*, vol. 2, n° 5, p. 424-8, 1996.

RAMOS-CASALS, M.; BRITO-ZERÓN, P. Emerging biological therapies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology*, vol. 46, n° 9, p.1389-1396, 2007

REHMAN, H. U. Sjogren's syndrome. *Yonsei Med J*, vol. 44, n° 6, p. 947-954, dec. 2003.

ROUTSIAS, J.G.; TZIOUFAS, A.G. Sjögren's syndrome--study of autoantigens and autoantibodies. Clin Rev Allergy Immunol, vol. 32, n° 3, p. 238-51, 2007.

ROZMAN, B.; NOVLJAN, M. P.; HOCEVAR, A.; AMBROZIC, A.; ZIGON, P.; KVEDER, T.; TOMSIC, M. Epidemiology and diagnostics of primary Sjögren's syndrome. Reumatizam. Review, vol. 51, n° 2, p. 9-12, 2004.

SHEIKH, S. H.; SHAW-STIFFEL, T. A. The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. Am J Gastroenterol, vol. 90, n° 1, p. 9-14, 1995.

TZIOUFAS, A.G.; MOUTSOPOULOS, H.M. Sjögren's syndrome. In: Hochberg MC, (editor). Rheumatology, p. 1431-43, 2003.

VITALI, C.; BOMBARDIERI, S.; JONSSON, R.; MOUTSOPOULOS, H.M.; ALEXANDER, E.L.; CARSONS, S.E.; DANIELS, T.E.; FOX, P.C.; 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, vol. 61, n° 6, p. 554-8, 2002.

YAMAMOTO, K. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. Autoimmunity Reviews, vol. 2, n° 1, p. 13-18, jan. 2003.

Contato dos autores: Endereço para correspondência: Travessa João Turin, 28 – Água Verde - Curitiba/PR. E-mail: juliaribeiro0412@gmail.com.