



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Recomendações para o tratamento da síndrome de Sjögren[☆]



Valéria Valim^{a,*}, Virgínia Fernandes Moça Trevisani^{b,c}, Sandra Gofinet Pasoto^d, Erica Vieira Serrano^{e,f}, Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro^g, Tania Sales de Alencar Fidelix^b, Verônica Silva Vilela^h, Leandro Lara do Prado^d, Leandro Augusto Tanureⁱ, Tatiana Nayara Libório-Kimura^j, Odvaldo Honor de Brito Filho^k, Liliana Aparecida Pimenta de Barros^l, Samira Tatiyama Miyamoto^m, Silvia Vanessa Lourençoⁿ, Maria Carmen Lopes Ferreira Silva Santos^o, Luis Antonio Vieira^p, Consuelo Bueno Diniz Adán^p e Wanderley Marques Bernardo^q

^a Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (Hucam), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Vitória, ES, Brasil

^b Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^c Disciplina de Reumatologia, Universidade de Santo Amaro (Unisa), São Paulo, SP, Brasil

^d Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Reumatologia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^e Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (Hucam), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Vitória, ES, Brasil

^f Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam), Vitória, ES, Brasil

^g Departamento de Clínica Médica/Reumatologia, Universidade Federal do Amazonas (Ufam), Manaus, AM, Brasil

^h Disciplina de Reumatologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ⁱ Departamento do Aparelho Locomotor, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^j Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas (Ufam), Manaus, AM, Brasil

^k Cirurgião-dentista e Periodontista

^l Departamento de Clínica Odontológica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Vitória, ES, Brasil

^m Departamento de Educação Integrada em Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Vitória, ES, Brasil

ⁿ Disciplina de Patologia Geral, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^o Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Vitória, ES, Brasil

^p Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^q Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira (AMB), São Paulo, SP, Brasil

[☆] Estudo conduzido na Comissão de Síndrome de Sjögren da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

* Autor para correspondência.

E-mail: val.valim@gmail.com (V. Valim).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.07.004>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 29 de março de 2015

Aceito em 23 de julho de 2015

On-line em 12 de agosto de 2015

Palavras-chave:

Síndrome de Sjögren

Tratamento

Recomendações

Diretrizes

Revisão sistemática

RESUMO

As recomendações propostas pela Comissão de Síndrome de Sjögren da Sociedade Brasileira de Reumatologia para tratamento da síndrome de Sjögren foram baseadas em uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados Medline (PubMed) e Cochrane até outubro de 2014 e opinião de especialistas na ausência de artigos sobre o assunto. Foram incluídos 131 artigos classificados de acordo com Oxford & Grade. Essas recomendações foram elaboradas com o objetivo de orientar o manejo adequado e facilitar o acesso aos tratamentos para aqueles pacientes com adequada indicação de recebê-los, considerando o contexto socioeconômico brasileiro e os medicamentos disponíveis no país.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome

RESUMEN

The recommendations proposed by the Sjögren's Syndrome Committee of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of Sjögren's syndrome were based on a systematic review of literature in Medline (PubMed) and the Cochrane databases until October 2014 and on expert opinion in the absence of studies on the subject. 131 items classified according to Oxford & Grade were included. These recommendations were developed in order to guide the appropriate management and facilitate the access to treatment for those patients with an appropriate indication, considering the Brazilian socioeconomic context and pharmacological agents available in this country.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Keywords:

Sjögren's syndrome

Treatment

Recommendations

Guidelines

Systematic review

Introdução

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença reumática autoimune relativamente comum, mais frequente em mulheres na quinta década de vida.¹ A prevalência da SS primária é de 0,17% em estudo populacional brasileiro.² Pode ocorrer em associação com outras doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a artrite reumatoide (AR) em frequência variável e chega até 22,2% em pacientes com AR.^{3,4}

A SS é uma doença crônica, de evolução lenta e progressiva, caracterizada por infiltrado linfocitário que afeta o epitélio das glândulas exócrinas, principalmente salivar e lacrimal, e leva a uma diminuição da produção de lágrima e saliva. É uma doença sistêmica com alto risco de transformação para linfoma, que afeta principalmente as articulações, os pulmões, o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso periférico (SNP) e os rins em cerca de 50% dos pacientes.⁵

Estudos mais recentes têm mostrado que há subgrupos de pacientes com manifestações clínicas, padrões histológicos (presença de centros germinativos), perfil de citocinas e prognósticos diferentes.^{6,7} Em um futuro próximo, a melhor caracterização genética⁸⁻¹⁰ e fenotípica poderá determinar padrões de tratamentos diferenciados. Porém, atualmente, já podemos definir estratégias de tratamento baseadas em sintomas (tratamento sintomático), no tipo e na gravidade das manifestações sistêmicas. Essas diretrizes recomendam usar o Euler Sjögren's Syndrome Disease Activity (Essdai), instrumento validado internacionalmente¹¹ e no Brasil,¹² como critério de atividade de doença e de resposta ao tratamento.

Essas recomendações foram elaboradas com o objetivo de orientar o manejo adequado e facilitar o acesso aos tratamentos para aqueles pacientes com adequada indicação de recebê-los, considerando o contexto socioeconômico brasileiro e os medicamentos disponíveis no país. Devido à extensão desta revisão, tópicos específicos como manejo na gestação e tratamento do linfoma associado à SS não foram abordados. As recomendações basearam-se em estudos em síndrome de Sjögren primária. Considerando a escassez de estudos em pacientes com associação com outras doenças autoimunes, essas recomendações podem ser extrapoladas para síndrome de Sjögren secundária.

Material e métodos

Foram revisados artigos nas bases de dados Medline (PubMed) e Cochrane até dezembro de 2013. A atualização manual foi feita em outubro de 2014. A estratégia de busca baseou-se em perguntas estruturadas na forma de P.I.C.O. (das iniciais "Patient", "Intervention", "Control" e "Outcome"). Esses descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Para todos os P.I.C.O.s foi usado o filtro "random" e limitou-se a busca a estudos controlados. Foram incluídos, manualmente, artigos publicados de janeiro a outubro de 2014 e algumas séries de casos para o tratamento das manifestações extraglandulares. Após a análise de títulos e de resumos, foram selecionados 131 artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram essas diretrizes (fig. 1). Os artigos

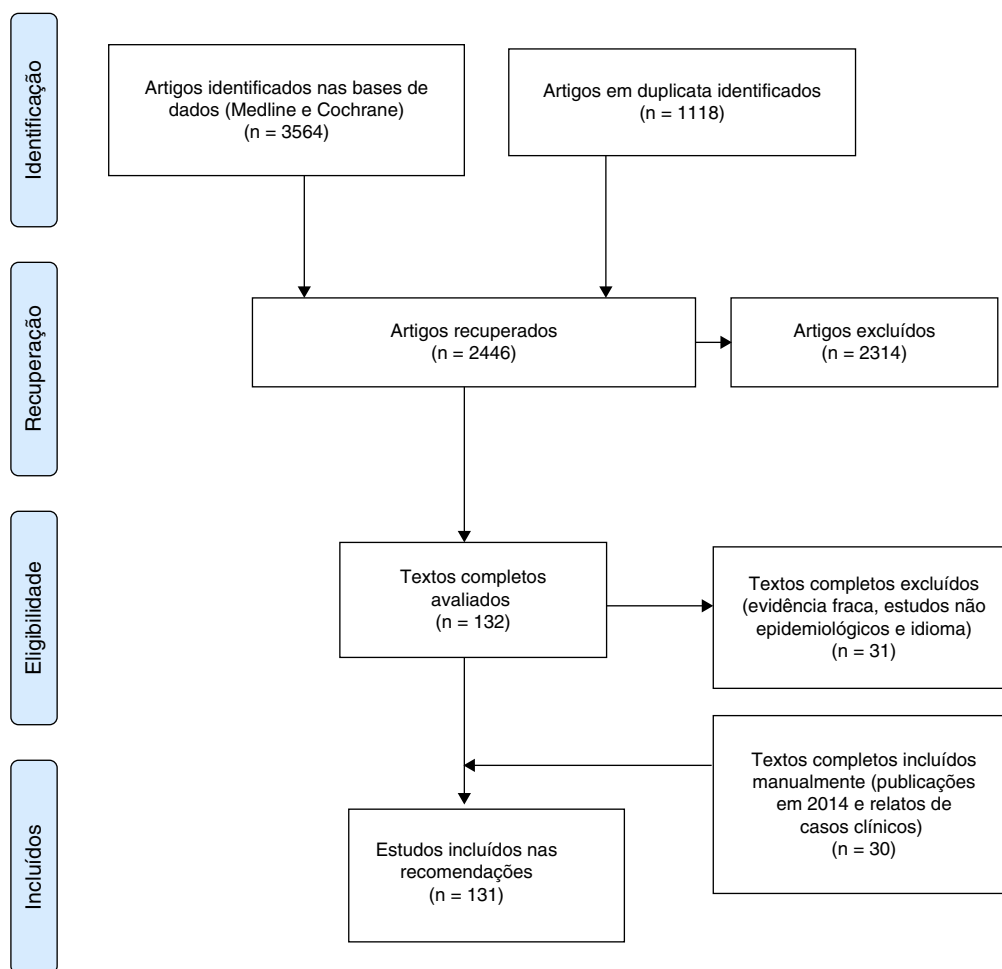


Figura 1 – Diagrama de seleção da evidência para tratamento da síndrome de Sjögren.

foram classificados, de acordo com Oxford e Grade, em graus de recomendação e força de evidência, como se segue:

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de casos (estudos não controlados).
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Algumas recomendações foram baseadas exclusivamente na opinião dos especialistas da Comissão Científica de Síndrome de Sjögren da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), na ausência de artigos sobre o assunto. Essas recomendações também foram graduadas como nível D e não estão seguidas por citação.

Os P.I.C.O.s foram construídos por equipe multidisciplinar, constituída por nove reumatologistas, membros da Comissão Científica de Síndrome de Sjögren da SBR, e oito profissionais de diferentes áreas (cirurgiões-dentistas, oftalmologistas, patologistas e fisioterapeuta), todos integrantes do Grupo Ampliado de Estudos em Síndrome de Sjögren (Gaess-Brasil). As recomendações foram formuladas, principalmente,

baseadas nas evidências e revisadas por todos os participantes em duas reuniões e inúmeras rodadas de comunicação via Internet, de abril de 2013 até outubro de 2014.

Recomendações

Com base nos 14 P.I.C.O.s usados nesse levantamento, organizamos didaticamente 16 perguntas e enquadrámos 44 recomendações, distribuídas em três grandes tópicos e resumidas nas figuras 2-5:

- Parte 1. Recomendações gerais e de educação do paciente.
- Parte 2. Tratamento sintomático da secura.
- Parte 3. Tratamento sistêmico das manifestações glandulares e sistêmicas.

Parte 1. Recomendações gerais e de educação ao paciente

Q1. Quais são as recomendações gerais baseadas na opinião do especialista?

- 1 O manejo da SS deve ser feito por equipe multiprofissional, incluindo pelo menos o reumatologista, o cirurgião

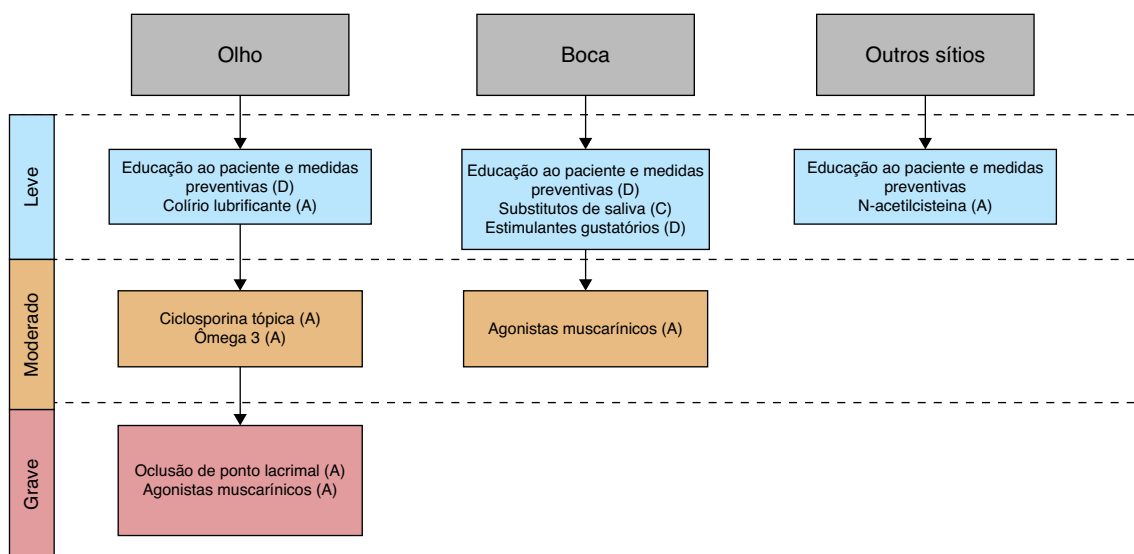


Figura 2 – Fluxograma para o tratamento sintomático da secura na SS.

- dentista e o oftalmologista. O reumatologista é o especialista de referência para o manejo da SS (D).
- Pacientes com diagnóstico precoce e maior reserva glandular apresentam melhor resposta ao tratamento (D).
 - Recomenda-se estratificar as estratégias de tratamento das manifestações sistêmicas de acordo com a gravidade da doença, com base não somente na impressão clínica do médico especialista, mas também com o Essdai. Tratamento sistêmico deve ser instituído, se Essdai moderado (Essdai \geq 5). Considera-se resposta ao tratamento se redução \geq 3 pontos (D).
 - Portadores de SS devem evitar o uso de bebidas cafeinadas, álcool e tabaco (D).
 - É recomendável dar orientações gerais de higiene e medidas para prevenir a desidratação e irritação das mucosas (tabela 1) (D).

- Q2. Os exercícios físicos são eficazes no tratamento de pacientes com SS?
- 6 Mulheres com SS apresentam uma menor capacidade física¹³ e exercícios aeróbicos, em intensidade moderada a alta, acarretam a melhoria da capacidade aeróbica, da fadiga, da percepção do esforço e da depressão¹⁴ (B).
- Q3. Qual a efetividade e a segurança de vacinas na SS?
- 7 Recomenda-se seguir as orientações gerais de vacinação em pacientes com doenças autoimunes¹⁵ (C), avaliar o estado vacinal na avaliação inicial, administrar vacinas nos períodos estáveis da doença e evitar aquelas de vírus vivo atenuado. Está indicado imunizar contra influenza^{16,17} (A), pneumococo¹⁸ (A) e outras vacinas de acordo com calendário vacinal (D).
- Q4. Pacientes com SS devem receber suplementação com vitamina D?

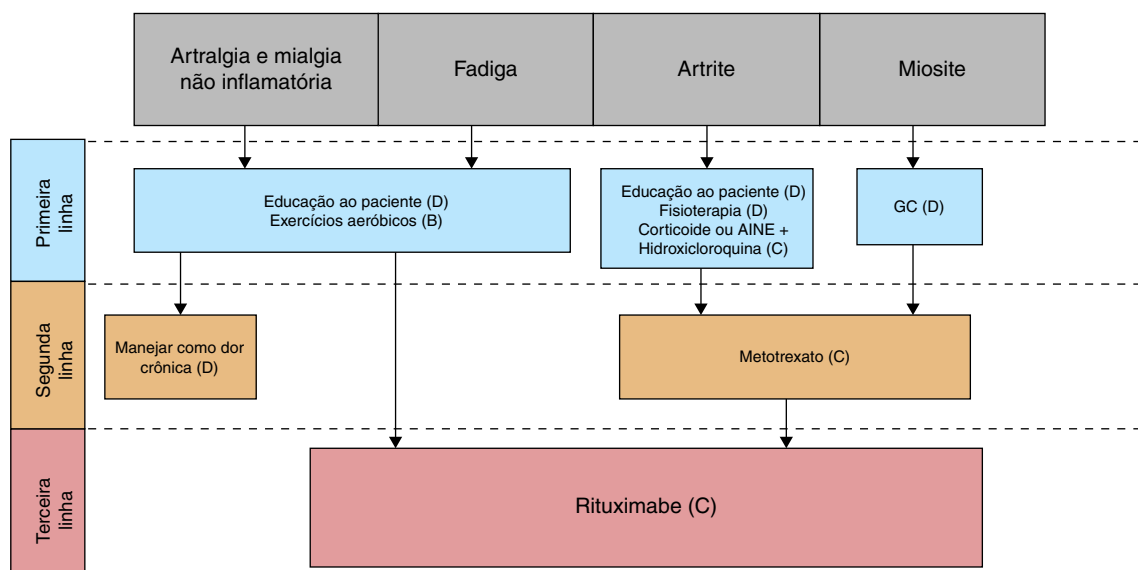


Figura 3 – Fluxograma para o tratamento das manifestações musculoesqueléticas. Aine, anti-inflamatórios não esteroidais; GC, glicocorticoides.

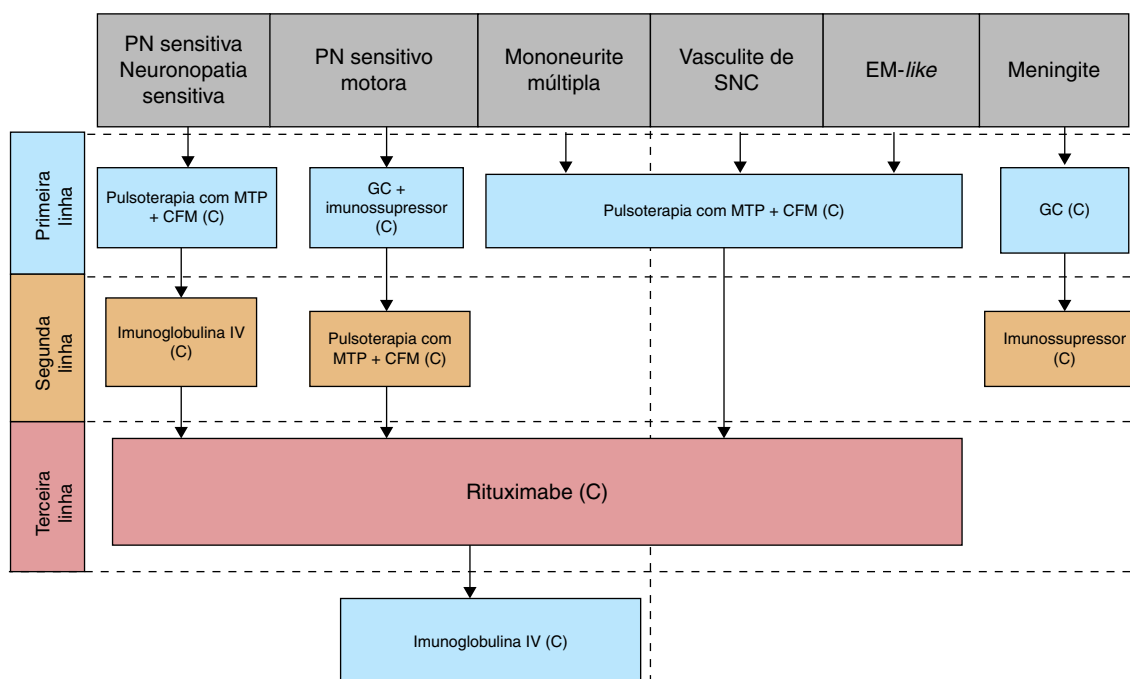


Figura 4 – Fluxograma para o tratamento das manifestações sistêmicas neurológicas.

PN, polineuropatia periférica; SNC, sistema nervoso central; EM, esclerose múltipla; GC, glicocorticoides; MTP, metilprednisolona; CFM, ciclofosfamida.

8 Hipovitaminose D deve ser investigada e, se necessário, deve-se instituir suplementação¹⁶⁻²³ (C).

Parte 2. Tratamento sintomático da secura

Q5. Qual o tratamento tópico da boca seca?

9 Os substitutos de saliva melhoram o conforto²⁴⁻³¹ (C) e devem idealmente conter flúor, bactericidas e soluções

tamponadas que auxiliem a combater o biofilme, a formação de cáries e a candidíase³² (D).

10 Estimuladores mecânicos e/ou químicos gustatórios, como balas duras e gomas de mascar sem açúcar³² (D), podem ser úteis. Soluções ou colutórios contendo ácido mélico, flúor e xilitol têm eficácia semelhante ao estimulante tradicional com ácido cítrico, mas têm a vantagem de manter um PH menos ácido³³ (B).

Q6. Qual o tratamento tópico do olho seco?

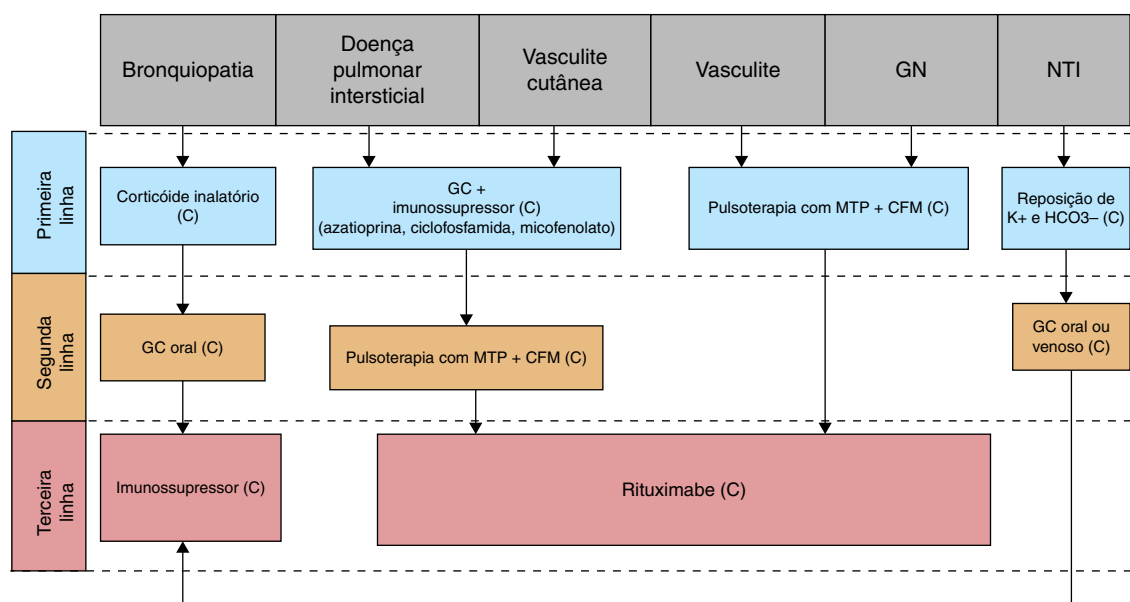


Figura 5 – Fluxograma para o tratamento das manifestações sistêmicas renais, pulmonares e vasculites.

GN, glomerulonefrites; NTI, nefrite túbulo-intersticial; GC, glicocorticoides; MTP, metilprednisolona; CFM, ciclofosfamida.

Tabela 1 – Educação ao paciente: medidas de higiene e hidratação das mucosas

Os portadores de SS devem ser incentivados a ingerir líquidos com frequência, preferencialmente água.

Os portadores de SS devem ser informados de que o tabaco, a cafeína e vários medicamentos, tais como diuréticos, betabloqueadores, antidepressivos e ansiolíticos, são causas conhecidas de secura e podem piorar os sintomas glandulares.

Para prevenir a evaporação da lágrima, evitar ambientes secos, com ar condicionado, vento e também atividades que diminuam o ato de piscar, como o uso do computador ou leitura por tempo prolongado.

Os portadores de olho seco sintomático devem usar umidificadores de ambiente e óculos com proteção lateral durante exposição ao vento ou esportes ao ar livre.

As medidas preventivas para a saúde oral visam a controlar biofilmes, cáries, perda de elementos dentários e candidíase oral. Para isso, é importante manter uma boa higiene oral, manter o pH intraoral (básico) por meio de soluções tampão e restringir o consumo de açúcar.

A cuidadosa higiene oral inclui as mesmas recomendações para a população geral, com atenção especial à higiene das próteses e à escolha de produtos menos abrasivos, evitem-se aqueles que aumentam o ressecamento da mucosa, como cremes dentais contendo lauril sulfato de sódio e enxaguatórios orais contendo álcool.

Os portadores de próteses dentárias totais removíveis devem higienizar diariamente suas próteses, com escova dental com cerdas duras com creme dental, mudar para escova dental de cerdas macias ao higienizar a mucosa. Uma vez por semana, orienta-se imergir as próteses numa solução aquosa com hipoclorito de sódio 1% durante o período de 30 minutos e, em seguida, enxaguar em água corrente. Pode-se obter essa concentração de hipoclorito de sódio, diluir uma colher de sopa de água sanitária em um copo de 300 mL de água filtrada.

- 11 O uso frequente de colírios lubrificantes contendo glucanas ou carboximetilcelulose melhora o conforto e os testes funcionais³⁴⁻⁴⁰ (A). Devem ser hipotônicos, ter maior osmolalidade coloidal e ser livre de conservantes^{37,41} (A). Formulações em gel são de duração mais prolongada e produzem maior alívio, mas podem causar borramento temporário da visão.
- 12 Ciclosporina tópica 0,05% 2x ao dia, por 6-12 meses, é eficaz na melhoria sintomática e funcional do olho seco⁴²⁻⁵⁶ (A). Irritação ocular é frequente, por isso recomenda-se usar a menor concentração efetiva (0,05%)⁵⁵ (A).
- 13 Os glicocorticoides tópicos podem ser usados nos casos mais sintomáticos^{57,58} (A), por um período limitado, pelo risco de catarata subcapsular, glaucoma e infecção³⁴ (D). Recomenda-se não prescrever rotineiramente anti-inflamatório não esteroide (Aine) tópico por elevado risco de perfuração de córnea^{59,60} (D).
- 14 Oclusão de pontos lacrimais melhora os sintomas e os testes oculares lacrimais. É superior ao colírio lubrificante e está indicada nos casos graves e refratários ao tratamento tópico com colírios⁶¹⁻⁶⁵ (A).
- Q7. Qual a efetividade e a segurança dos agonistas muscarínicos e mucolíticos no tratamento sintomático sistêmico da secura?
- 15 Agonistas muscarínicos, como a pilocarpina (5 mg, 2-4 x/dia) e a cevimeлина (30 mg, 3x/dia), têm maior benefício no tratamento sintomático da boca seca⁶⁶⁻⁶⁹ (A), mas

também podem ser úteis no tratamento do olho seco^{66,67,69-73} (A) moderado a grave⁴¹ (D).

- 16 É recomendável ajustar a dose e o intervalo da pilocarpina de acordo com a tolerância do paciente^{66,67} (A).
- 17 Embora não disponível no Brasil, a cevimeлина é o agonista muscarínico mais seguro, com menores taxas de efeitos colaterais e de interrupção de tratamento por ter ação mais seletiva sobre receptores M3^{74,75} (C).
- 18 O efeito colateral mais frequente dos agonistas muscarínicos é a sudorese^{69,72,74} (A). Deve-se estar atento às contraindicações para o uso dos agonistas muscarínicos, especialmente a pilocarpina, na asma e nas doenças cardíacas⁴¹ (D).
- 19 O mucolítico N-acetilcisteína, na dose de 200 mg até três vezes ao dia, pode ser uma opção aos agonistas muscarínicos em pacientes com intolerância e também nos pacientes com secura em outros sítios, como pele, vagina e vias aéreas⁷⁶ (A).
- Q8. Qual a efetividade e a segurança da suplementação com ácidos graxos em pacientes com SS?
- 20 Suplementação de ácidos graxos (ômega-3) pode ser usada, pois é uma intervenção de baixo risco e promove melhoria dos sintomas e testes funcionais do olho seco, embora os resultados tenham sido controversos em diferentes estudos⁷⁷⁻⁸² (A).

Parte 3. Tratamento sistêmico das manifestações glandulares e sistêmicas

- Q9. Qual a efetividade e a segurança da hidroxycloquina e dos imunossuppressores no tratamento da SS?
- 21 Não há evidência de melhoria significativa dos sintomas glandulares com o uso de hidroxycloquina na SS. No entanto, há melhoria dos parâmetros inflamatórios laboratoriais⁸³⁻⁹⁰ (A).
- 22 Não há evidência para o uso de imunossuppressores sistêmicos no tratamento dos sintomas de secura. Embora alguns estudos abertos e controlados tenham mostrado melhoria de parâmetros laboratoriais e inflamatórios, houve elevada frequência de eventos adversos, o que não justifica o seu emprego para síndrome seca⁹¹⁻⁹⁸ (B).
- 23 A escolha do tratamento imunossupressor da manifestação sistêmica depende do órgão acometido e da gravidade⁶⁰ (D).
- Q10. Qual a efetividade e a segurança das terapias biológicas no tratamento da SS?
- 24 Terapia anti-TNF não está indicada no tratamento das manifestações glandulares ou sistêmicas da SS⁹⁹⁻¹⁰² (A).
- 25 O rituximabe é efetivo na melhoria de muitas manifestações na SS, como acometimento glandular (A), fadiga (A), atividade de doença (C), parâmetros imunológicos (A), infiltração glandular linfocitária, manifestações sistêmicas e qualidade de vida (C).¹⁰³⁻¹⁰⁵
- 26 O rituximabe não está indicado para o tratamento isolado dos sintomas de secura. É uma opção de tratamento para as manifestações sistêmicas que falharam ao tratamento convencional¹⁰³⁻¹⁰⁶ (C). A critério clínico, em casos selecionados, pode ser considerado para manifestação

- glandular grave e específica, como a parotidite refratária⁶² (D).
- 27 O abatacepte¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ (C) e o belimumabe¹¹⁰ (C) são drogas promissoras para melhorar a atividade de doença, o perfil imunológico e a qualidade de vida. Podem ser considerados no tratamento da SS em casos refratários e com elevada atividade sistêmica da doença.
- Q11. Qual o tratamento das manifestações articulares, miosite e fadiga na SS?
- 28 O tratamento inicial das artrites decorrentes da SS pode ser hidroxiquina associada ou não a baixas doses de glicocorticoide ou Aine para alívio sintomático⁸³ (C). Em caso de falha no tratamento com hidroxiquina, pode-se substituir ou associar com metotrexato^{60,96} (D). Nos raros casos refratários em dose otimizada de metotrexato, recomenda-se o rituximabe¹⁰⁶ (C).
- 29 Miosite caracterizada por fraqueza, elevação de creatinquinase (CK) e alteração eletroneuromiográfica deve ser tratada inicialmente com prednisona. Nos raros casos refratários, recomenda-se metotrexato (D).
- 30 A presença de artralgia de padrão não inflamatório e dores difusas sem miosite deve ser conduzida como uma síndrome de amplificação dolorosa, com analgesia e exercícios, e observar-se potencial risco de piora da secura por efeito adverso a medicamentos (D).
- 31 O tratamento da fadiga inclui prescrição de exercícios aeróbicos, de moderada a alta intensidade¹⁴ (B), e manejo adequado da doença de base. Diferentes classes de medicamento foram testadas e não se mostraram eficazes ou seguras com inaceitáveis taxas de eventos adversos, tais como: dihidroepiandrosterona (DHEA)¹¹¹ (A), ácidos graxos⁸² (A), hidroxiquina^{89,90} (A), azatioprina⁹⁴ (A), leflunomide⁹⁷ (A), micofenolato⁹⁸ (B) e anti-TNF (A).¹⁰² A critério clínico, o rituximabe^{103-105,112} (A) pode ser uma opção terapêutica que leva em consideração a evidência de inflamação e o impacto na capacidade funcional e na qualidade de vida.
- Q12. Qual o tratamento das manifestações neurológicas em sistema nervoso periférico na SS?
- 32 Recomenda-se, para o tratamento do envolvimento do SNP, a combinação de glicocorticoide em altas doses (com posterior redução gradual) e imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato)^{60,113,114} (C).
- 33 Pacientes com mononeurite múltipla devem iniciar esquema com pulsoterapia de metilprednisolona e ciclofosfamida¹¹³ (C).
- 34 Pacientes com polineuropatia atáxica e ganglioneuropatia sensitiva têm pior resposta a todos os tratamentos¹¹³ (C). Por isso, para esses pacientes, recomenda-se associar a imunoglobulina ao esquema terapêutico com glicocorticoides e imunossupressores, na tentativa de se obter melhor resposta clínica¹¹⁵ (C).
- 35 Quando não houver melhoria clínica ao tratamento inicial, recomenda-se rituximabe¹¹⁶ (C). Pacientes com vasculite ou crioglobulinemia apresentam melhor resposta ao rituximabe¹¹⁶ (C).
- 36 A imunoglobulina é uma opção terapêutica para todos os tipos de acometimento do SNP na falha dos esquemas anteriores^{115,117,118} (C).
- 37 A plasmaférese deve ser reservada a casos mais graves e refratários a todas as medidas anteriores, pois não existem estudos que justifiquem seu uso rotineiro¹¹⁹ (C).
- Q13. Qual o tratamento das manifestações neurológicas em sistema nervoso central na SS?
- 38 Recomenda-se para o tratamento do envolvimento do SNC a combinação de glicocorticoide em altas doses e ciclofosfamida^{113,120-124} (C). Quando não houver melhoria clínica, recomenda-se rituximabe^{60,125} (C).
- 39 Meningite subaguda febril asséptica pode ser tratada inicialmente apenas com glicocorticoide a depender das condições clínicas¹²² (C).
- Q14. Qual é o tratamento das manifestações respiratórias (parenquimatosas e de vias aéreas inferiores) na SS?
- 40 Na presença de manifestações pulmonares intersticiais sintomáticas, recomenda-se o tratamento com glicocorticoide somado a um agente imunossupressor (azatioprina ou ciclofosfamida)¹²⁶⁻¹²⁹ (C). Micofenolato mofetil é uma opção nos casos refratários ou com contraindicações para outros imunossupressores¹³⁰ (C). Rituximabe pode ser considerado nos casos refratários de pneumonia intersticial e deve-se evitar supertratar alterações fibróticas relacionadas à seqüela¹⁰⁶ (C).
- 41 As manifestações do trato respiratório (decorrentes de bronquiolite) podem ser leves e justificar apenas corticoterapia inalada e/ou sistêmica¹³¹ (C). O uso de imunossupressores deve ser indicado a critério do especialista⁶⁰ (D).
- Q15. Qual o tratamento das manifestações renais glomerulares e túbulo-intersticiais na SS?
- 42 Nas manifestações renais secundárias às nefrites túbulo-intersticiais, recomenda-se a correção da hipocalcemia e a reposição com bicarbonato de sódio. A critério clínico, considerar glicocorticoide em altas doses associado ou não a outro imunossupressor¹³²⁻¹³⁷ (C).
- 43 Nas GNs, recomenda-se pulsoterapia com metilprednisolona associado à ciclofosfamida^{132,133} (C). Azatioprina e ciclosporina podem ser opções nos casos leves a moderados¹³² (C). Rituximabe deve ser considerado nos casos refratários^{106,132,137} (C).
- Q16. Qual a efetividade e segurança do tratamento farmacológico no tratamento das vasculites na SS?
- 44 O tratamento recomendado para as vasculites, independentemente do órgão comprometido, é a imunossupressão com metilprednisolona em pulso de altas doses por três dias, associado a imunossupressores (azatioprina, micofenolato mofetil ou ciclofosfamida). A ciclofosfamida tem sido o imunossupressor mais frequentemente empregado¹³⁸⁻¹⁴¹ (C). O tratamento da vasculite cutânea pode ser inicialmente com glicocorticoide oral (0,5-1 mg/kg/dia) ou pulsoterapia com metilprednisolona (a depender da gravidade do quadro) e imunossupressor. Casos refratários ao esquema inicial podem ser tratados com rituximabe^{142,143} (C).

Financiamento

Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Wanderley Marques Bernardo (Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira), pela assessoria técnica na revisão sistemática e formatação final do texto. Walber Pinto Vieira (presidente da SBR no biênio 2012-2014) e César Emile Baaklini, (presidente da SBR no biênio 2014-2016), pelo apoio ao desenvolvimento dessas diretrizes.

REFERÊNCIAS

- Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjogren's syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine*. 2002;81:270-80.
- Valim V, Zandonade E, Pereira AM, de Brito Filho OH, Serrano EV, Musso C, et al. Primary Sjogren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53:24-34.
- Haga HJ, Naderi Y, Moreno AM, Peen E. A study of the prevalence of sicca symptoms and secondary Sjogren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis, and its association to disease activity and treatment profile. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2012;15:284-8.
- Kosirukvongs P, Ngowyutagon P, Pusuwan P, Koolvisoot A, Nilganuwong S. Prevalence of dry eye syndrome and Sjogren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of the Medical Association of Thailand=Chotmaihet thangphaet*. 2012;95 Suppl 4:S61-9.
- Baldini C, Tavoni A, Merlini G, Sebastiani M, Bombardieri S. Primary Sjogren's syndrome: clinical and serological feature of a single centre. *Reumatismo*. 2005;57:256-61.
- Szodoray P, Alex P, Jonsson MV, Knowlton N, Dozmorov I, Nakken B, et al. Distinct profiles of Sjogren's syndrome patients with ectopic salivary gland germinal centers revealed by serum cytokines and BAFF. *Clinical Immunology*. 2005;117:168-76.
- Reksten TR, Jonsson MV, Szyszko EA, Brun JG, Jonsson R, Brokstad KA. Cytokine and autoantibody profiling related to histopathological features in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology*. 2009;48:1102-6.
- Reksten TR, Johnsen SJ, Jonsson MV, Omdal R, Brun JG, Theander E, et al. Genetic associations to germinal centre formation in primary Sjogren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73:1253-8.
- Jonsson MV, Theander E, Jonsson R. Predictors for the development of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Presse Medicale*. 2012;41 9 Pt 2:e511-6.
- Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70:1363-8.
- Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjogren's syndrome with Euler Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (Essdai) and patient-reported indexes (Esspri). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014.
- Serrano EV, Valim V, Miyamoto ST, Giovelli RA, Paganotti MA, Cade NV. Transcultural adaptation of the Euler Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (Essdai) into Brazilian Portuguese. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53:483-93.
- Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Jacobsson LT. Physical capacity in women with primary Sjogren's syndrome: a controlled study. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;49:681-8.
- Strombeck BE, Theander E, Jacobsson LT. Effects of exercise on aerobic capacity and fatigue in women with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology*. 2007;46:868-71.
- van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70:414-22.
- Pasoto SG, Ribeiro AC, Viana VS, Leon EP, Bueno C, Neto ML, et al. Short and long-term effects of pandemic unadjuvanted influenza A(H1N1)pdm09 vaccine on clinical manifestations and autoantibody profile in primary Sjogren's syndrome. *Vaccine*. 2013;31:1793-8.
- Milanovic M, Stojanovich L, Djokovic A, Kontic M, Gvozdenovic E. Influenza vaccination in autoimmune rheumatic disease patients. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2013;229:29-34.
- Karsh J, Pavlidis N, Schiffman G, Moutsopoulos HM. Immunization of patients with Sjogren's syndrome with pneumococcal polysaccharide vaccine: a randomized trial. *Arthritis and Rheumatism*. 1980;23:1294-8.
- Muller K, Oxholm P, Sorensen OH, Thymann M, Hoier-Madsen M, Bendtzen K. Abnormal vitamin D3 metabolism in patients with primary Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1990;49:682-4.
- Erten S, Sahin A, Altunoglu A, Gemcioglu E, Koca C. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjogren's syndrome and healthy subjects. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2014;18:70-5.
- Baldini C, Delle Sedie A, Luciano N, Pepe P, Ferro F, Talarico R, et al. Vitamin D in "early" primary Sjogren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes? *Rheumatology International*. 2014;34:1159-64.
- Liao CY, Wang CC, Chen IH, Shiang JC, Liu MY, Tsai MK. Hypokalemic paralysis as a presenting manifestation of primary Sjogren's syndrome accompanied by vitamin D deficiency. *Internal Medicine*. 2013;52:2351-3.
- Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, Lopez Hoyos M, Rozman B, Efes I, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjogren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*. 2012;39:234-9.
- Aliko A, Alushi A, Tafaj A, Isufi R. Evaluation of the clinical efficacy of Biotene Oral Balance in patients with secondary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Rheumatology International*. 2012;32:2877-81.
- Alpöz E, Guneri P, Onder G, Cankaya H, Kabasakal Y, Kose T. The efficacy of Xialine in patients with Sjogren's syndrome: a single-blind, cross-over study. *Clinical Oral Investigations*. 2008;12:165-72.
- Frost PM, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Fernandes-Naglik L, Walter JD, Ide M. Impact of wearing an intra-oral lubricating device on oral health in dry mouth patients. *Oral Diseases*. 2006;12:57-62.
- Alves MB, Motta AC, Messina WC, Migliari DA. Saliva substitute in xerostomic patients with primary Sjogren's syndrome: a single-blind trial. *Quintessence International*. 2004;35:392-6.
- Johansson G, Andersson G, Edwardsson S, Bjorn AL, Manthorpe R, Attstrom R. Effects of mouthrinses with

- linseed extract Salinum without/with chlorhexidine on oral conditions in patients with Sjogren's syndrome. A double-blind crossover investigation. *Gerodontology*. 2001;18:87-94.
29. Rhodus NL, Bereuter J. Clinical evaluation of a commercially available oral moisturizer in relieving signs and symptoms of xerostomia in postirradiation head and neck cancer patients and patients with Sjogren's syndrome. *The Journal of Otolaryngology*. 2000;29:28-34.
 30. van der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis and Rheumatism*. 1996;39:57-63.
 31. Visch LL, Gravenmade EJ, Schaub RM, Van Putten WL, Vissink A. A double-blind crossover trial of CMC- and mucin-containing saliva substitutes. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1986;15:395-400.
 32. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;CD340089.
 33. da Silva Marques DN, da Mata AD, Patto JM, Barcelos FA, de Almeida Rato Amaral JP, de Oliveira MC, et al. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow in patients with Sjogren's syndrome: a randomized controlled trial. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2011;40:785-92.
 34. Aragona P, Rania L, Roszkowska AM, Spinella R, Postorino E, Puzzolo D, et al. Effects of amino acids enriched tears substitutes on the cornea of patients with dysfunctional tear syndrome. *Acta Ophthalmologica*. 2013;91:e437-44.
 35. Brignole F, Pisella PJ, Dupas B, Baeyens V, Baudouin C. Efficacy and safety of 0.18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur Klinische und Experimentelle Ophthalmologie*. 2005;243:531-8.
 36. McDonald CC, Kaye SB, Figueiredo FC, Macintosh G, Lockett C. A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome. *Eye*. 2002;16:601-7.
 37. 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. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002;86:879-84.
 38. Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002;86:181-4.
 39. Condon PI, McEwen CG, Wright M, Mackintosh G, Prescott RJ, McDonald C. Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavise) in the treatment of dry eye syndrome. *The British Journal of Ophthalmology*. 1999;83:1121-4.
 40. Toda I, Shinozaki N, Tsubota K. Hydroxypropyl methylcellulose for the treatment of severe dry eye associated with Sjogren's syndrome. *Cornea*. 1996;15:120-8.
 41. Valim V, Trevisani VF, de Sousa JM, Vilela VS, Belfort R Jr. Current Approach to Dry Eye Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2014.
 42. Schultz C. Safety and efficacy of cyclosporine in the treatment of chronic dry eye. *Ophthalmology and Eye Diseases*. 2014;6:37-42.
 43. Alves M, Fonseca EC, Alves MF, Malki LT, Arruda GV, Reinach PS, et al. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. *The Ocular Surface*. 2013;11:181-92.
 44. Zhou XQ, Wei RL. Topical cyclosporine A in the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis. *Cornea*. 2014;33:760-7.
 45. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology*. 2000;107:631-9.
 46. Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, Stein JM. An evaluation of the efficacy of a cyclosporine-based dry eye therapy when used with marketed artificial tears as supportive therapy in dry eye. *Eye & Contact Lens*. 2006;32:21-6.
 47. Deveci H, Kobak S. The efficacy of topical 0.05% cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with Sjogren's syndrome. *International Ophthalmology*. 2014;34:1043-8.
 48. Demiryay E, Yaylali V, Cetin EN, Yildirim C. Effects of topical cyclosporine a plus artificial tears versus artificial tears treatment on conjunctival goblet cell density in dysfunctional tear syndrome. *Eye & Contact Lens*. 2011;37:312-5.
 49. Su MY, Perry HD, Barsam A, Perry AR, Donnenfeld ED, Wittmann JR, et al. The effect of decreasing the dosage of cyclosporine A 0.05% on dry eye disease after 1 year of twice-daily therapy. *Cornea*. 2011;30:1098-104.
 50. Baiza-Duran L, Medrano-Palafox J, Hernandez-Quintela E, Lozano-Alcazar J, Alaniz-de la OJ. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *The British Journal of Ophthalmology*. 2010;94:1312-5.
 51. Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *American Journal of Ophthalmology*. 2009;147:e3, 206-13.
 52. Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2007;26:805-9.
 53. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN, Phase III. safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology*. 2005;112:1790-4.
 54. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Archives of Ophthalmology*. 2000;118:1489-96.
 55. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. *The Cyclosporin A Phase 2 Study Group Ophthalmology*. 2000;107:967-74.
 56. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72:438-42.
 57. Serra MSDLM, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and lacrimal punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmologia*. 2000;75:751-6.
 58. Aragona P, Spinella R, Rania L, Postorino E, Sommaro MS, Roszkowska AM, et al. Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjogren syndrome. *European Journal of Ophthalmology*. 2013;23:368-76.
 59. Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Mobicri M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular

- surface of Sjogren's syndrome patients. *Eye*. 2005;19:535-9.
60. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjogren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8:399-411.
 61. Ervin AM, Wojciechowski R, Schein O. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010:CD750067.
 62. Farrell J, Patel S, Grierson DG, Sturrock RD. A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmic & Physiological Optics: the Journal of the British College of Ophthalmic Opticians*. 2003;23:1-8.
 63. Qiu W, Liu Z, Ao M, Li X, Wang W. Punctal plugs versus artificial tears for treating primary Sjogren's syndrome with keratoconjunctivitis sicca: a comparative observation of their effects on visual function. *Rheumatology International*. 2013;33:2543-8.
 64. Holzchuh R, Villa Albers MB, Osaki TH, Igami TZ, Santo RM, Kara-Jose N, et al. Two-year outcome of partial lacrimal punctal occlusion in the management of dry eye related to Sjogren's syndrome. *Current Eye Research*. 2011;36:507-12.
 65. Mansour K, Leonhardt CJ, Kalk WW, Bootsma H, Bruin KJ, Blanksma LJ, et al. Lacrimal punctum occlusion in the treatment of severe keratoconjunctivitis sicca caused by Sjogren's syndrome: a unioocular evaluation. *Cornea*. 2007;26:147-50.
 66. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159:174-81.
 67. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA Jr, Walsh BT, et al. Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjogren's syndrome patients with oral pilocarpine: a randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. 2004;10:169-77.
 68. Wu CH, Hsieh SC, Lee KL, Li KJ, Lu MC, Yu CL. Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome in Taiwan - a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2006;105:796-803.
 69. Petrone D, Condeemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalglin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46:748-54.
 70. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62:1204-7.
 71. Leung KC, McMillan AS, Wong MC, Leung WK, Mok MY, Lau CS. The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjogren's syndrome in southern Chinese patients: a randomised double-blind, placebo-controlled crossover study. *Clinical Rheumatology*. 2008;27:429-36.
 72. Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhutter CW, Lockhart PB, Tindall E, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome: a randomized trial. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162:1293-300.
 73. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;138:6-17.
 74. Noaieh G, Baker JF, Vivino FB. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjogren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2014;32:575-7.
 75. Brimhall J, Jhaveri MA, Yepes JF. Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. 2013;33:123-7.
 76. Walters MT, Rubin CE, Keightley SJ, Ward CD, Cawley MI. A double-blind, cross-over, study of oral N-acetylcysteine in Sjogren's syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology Supplement*. 1986;61:253-8.
 77. Manthorpe R, Hagen Petersen S, Prause JU. Primary Sjogren's syndrome treated with Efamol/Efavit. A double-blind cross-over investigation. *Rheumatology International*. 1984;4:165-7.
 78. Oxholm P, Manthorpe R, Prause JU, Horrobin D. Patients with primary Sjogren's syndrome treated for two months with evening primrose oil. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1986;15:103-8.
 79. Aragona P, Bucolo C, Spinella R, Giuffrida S, Ferreri G. Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pge1 tear content in Sjogren's syndrome patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46:4474-9.
 80. Pinheiro MN Jr, dos Santos PM, dos Santos RC, Barros Jde N, Passos LF, Cardoso Neto J. Oral flaxseed oil (*Linum usitatissimum*) in the treatment for dry-eye Sjogren's syndrome patients. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2007;70:649-55.
 81. Singh M, Stark PC, Palmer CA, Gilbard JP, Papas AS. Effect of omega-3 and vitamin E supplementation on dry mouth in patients with Sjogren's syndrome. *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. 2010;30:225-9.
 82. Theander E, Horrobin DF, Jacobsson LT, Manthorpe R. Gammalinolenic acid treatment of fatigue associated with primary Sjogren's syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2002;31:72-9.
 83. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999;58:253-6.
 84. Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, Witte T. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology*. 2009;48:796-9.
 85. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1: S31-6.
 86. Cankaya H, Alpoz E, Karabulut G, Guneri P, Boyacioglu H, Kabasakal Y. Effects of hydroxychloroquine on salivary flow rates and oral complaints of Sjogren's patients: a prospective sample study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2010;110:62-7.
 87. Yavuz S, Asfuroglu E, Bicakcigil M, Toker E. Hydroxychloroquine improves dry eye symptoms of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology International*. 2011;31:1045-9.
 88. Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell FV. Treatment of primary Sjogren's syndrome with

- hydroxychloroquine. *The American Journal of Medicine*. 1988;85(4A):62-7.
89. Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993;52:360-4.
 90. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren's syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312:249-58.
 91. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, Macynski AA, Scott J, Fletcher D, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjogren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1993;11:149-56.
 92. Pijpe J, Kalk WW, Bootsma H, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66:107-12.
 93. Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjogren's syndrome. *Internal Medicine*. 1999;38:938-43.
 94. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 1998;25:896-9.
 95. Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Cyclosporin a therapy in patients with primary Sjogren's syndrome: results at one year. *Scandinavian Journal of Rheumatology Supplement*. 1986;61:246-9.
 96. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1996;14:555-8.
 97. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SM, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjogren's syndrome: a phase II pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66:1026-32.
 98. Willeke P, Schluter B, Becker H, Schotte H, Domschke W, Gaubitz M. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjogren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Research & Therapy*. 2007;9:R115.
 99. Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N, Leakan RA, Sankar V, Pillemer S, et al. Lack of efficacy of etanercept in Sjogren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:1437-43.
 100. Mavragani CP, Niewold TB, Moutsopoulos NM, Pillemer SR, Wahl SM, Crow MK. Augmented interferon-alpha pathway activation in patients with Sjogren's syndrome treated with etanercept. *Arthritis and Rheumatism*. 2007;56:3995-4004.
 101. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50:2240-5.
 102. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (Tripps). *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50:1270-6.
 103. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjogren's syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:1541-4.
 104. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulhad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62:960-8.
 105. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puechal X, et al. Treatment of primary Sjogren's syndrome with rituximab: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2014;160:233-42.
 106. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72:1026-31.
 107. Adler S, Korner M, Forger F, Huscher D, Caversaccio MD, Villiger PM. Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Care & Research*. 2013;65:1862-8.
 108. Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, Spijkervet FK, Smitt-Kamminga NS, Abdulhad WH, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjogren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73:1393-6.
 109. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi H, Ebe H, et al. Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjogren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: Rheumatoid Arthritis with Orenzia Trial toward Sjogren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label, one-year, prospective study-Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. *Modern Rheumatology/The Japan Rheumatism Association*. 2014:1-7.
 110. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the Beliss open-label phase II study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013.
 111. Hartkamp A, Geenen R, Godaert GL, Bootsma H, Kruize AA, Bijlsma JW, et al. Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjogren's syndrome: a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:91-7.
 112. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjogren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15:R172.
 113. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren's syndrome: a study of 82 patients. *Medicine*. 2004;83:280-91.
 114. Danieli MG, Pettinari L, Morariu R, Monteforte F, Logullo F. Intravenous immunoglobulin and mycophenolate mofetil for long-standing sensory neuronopathy in Sjogren's syndrome. *Case Reports in Immunology*. 2012, 201863.
 115. Rist S, Sellam J, Hachulla E, Sordet C, Puechal X, Hatron PY, et al. Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome: a national multicentric retrospective study. *Arthritis Care & Research*. 2011;63:1339-44.
 116. Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, Larroche C, Leone J, Gombert B, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjogren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71:84-7.
 117. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in

- Sjogren's syndrome-associated neuropathy. *Brain: a Journal of Neurology*. 2005;128 Pt 11:518-34, 2.
118. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;279:57-61.
 119. Chen WH, Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in the treatment of ataxic sensory neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *European Neurology*. 2001;45:270-4.
 120. Tobon GJ, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, Youinou P. Neurological disorders in primary Sjogren's syndrome. *Autoimmune Diseases*. 2012;2012:676459.
 121. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, et al. Neurological complications of primary Sjogren's syndrome. *Journal of Neurology*. 2001;248:577-84.
 122. Rossi R, Valeria Saggi M. Subacute aseptic meningitis as neurological manifestation of primary Sjogren's syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2006;108:688-91.
 123. Santosa A, Lim AY, Vasoo S, Lau TC, Teng GG. Neurosjogren: early therapy is associated with successful outcomes. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. 2012;18:389-92.
 124. de Seze J, Delalande S, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Myelopathies secondary to Sjogren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33:709-11.
 125. Mekinian A, Ravaud P, Larroche C, Hachulla E, Gombert B, Blanchard-Delaunay C, et al. Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjogren's syndrome: results from the AIR registry. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012;30:208-12.
 126. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;154 3 Pt 1:794-9.
 127. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. *Chest*. 2006;130:1489-95.
 128. Zhang L, Mo H, Zhu M, Wang L. Effect of cyclophosphamide on cytokines in patients with primary Sjogren's syndrome-associated interstitial lung disease in South China. *Rheumatology International*. 2013;33:1403-7.
 129. Shi JH, Liu HR, Xu WB, Feng RE, Zhang ZH, Tian XL, et al. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Respiration International Review of Thoracic Diseases*. 2009;78:377-86.
 130. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *The Journal of Rheumatology*. 2013;40:640-6.
 131. Borie R, Schneider S, Debray MP, Adle-Biassette H, Danel C, Bergeron A, et al. Severe chronic bronchiolitis as the presenting feature of primary Sjogren's syndrome. *Respiratory Medicine*. 2011;105:130-6.
 132. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjogren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65:2945-53.
 133. Kaufman I, Schwartz D, Caspi D, Paran D. Sjogren's syndrome - not just Sicca: renal involvement in Sjogren's syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2008;37:213-8.
 134. Ren H, Wang WM, Chen XN, Zhang W, Pan XX, Wang XL, et al. Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjogren's syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35:278-84.
 135. Yamamoto S, Okada Y, Mori H, Hirata S, Saito K, Inokuchi N, et al. Successful treatment of osteomalacia caused by renal tubular acidosis associated with Sjogren's syndrome. *Modern Rheumatology/The Japan Rheumatism Association*. 2013;23:401-5.
 136. Yilmaz H, Kaya M, Ozbek MK, Safa Yildirim UUI. Hypokalemic periodic paralysis in Sjogren's syndrome secondary to distal renal tubular acidosis. *Rheumatology International*. 2013;33:1879-82.
 137. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, Fervenza FC, Matteson EL, Donadio JV, et al. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2009;4:1423-31.
 138. Hasioglu ZI, Albayram S, Tasmali K, Erer B, Selcuk H, Islak C. A case of primary Sjogren's syndrome presenting primarily with central nervous system vasculitic involvement. *Rheumatology International*. 2012;32:805-7.
 139. Tsai TC, Chen CY, Lin WT, Lee WJ, Chen HC. Sjogren's syndrome complicated with IgA nephropathy and leukocytoclastic vasculitis. *Renal Failure*. 2008;30:755-8.
 140. Cardoso R, Goncalo M, Tellechea O, Maia R, Borges C, Silva JA, et al. Livedoid vasculopathy and hypercoagulability in a patient with primary Sjogren's syndrome. *International Journal of Dermatology*. 2007;46:431-4.
 141. Golan TD, Keren D, Elias N, Naschitz JE, Toubi E, Misesevich I, et al. Severe reversible cardiomyopathy associated with systemic vasculitis in primary Sjogren's syndrome. *Lupus*. 1997;6:505-8.
 142. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64:913-20.
 143. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, Callejas JL, Martinez-Berriotxo A, Pallares L, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2010;28:468-76.