

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMORBIDADES DA SÍNDROME DE SJÖGREN: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CLINICAL FEATURES AND COMORBIDITIES SJOGREN'S SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW

REBECA PACHE¹, THAÍS DA SILVA SANTOS², JORGE JUAREZ VIEIRA TEIXEIRA³, SIMONI OBICI^{4*}

1. Acadêmica do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário Ingá – UNINGÁ - Maringá-PR; 2. Pós-graduanda no Programa de Biociências e Fisiopatologia da Universidade Estadual de Maringá- UEM- Maringá-PR; 3. Professor Pós-Doutor, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina da Universidade Estadual de Maringá- UEM- Maringá-PR; 4. Doutora Ciências Farmacêuticas, farmacêutica da Secretaria de Saúde de Maringá-PR.

* Rua Aristides Lobo, nº36, Apto. 202, Vila Santo Antônio, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87.030-240. simoniobici@yahoo.com.br

Recebido em 03/02/2017. Aceito para publicação em 24/04/2017

RESUMO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença que provoca manifestações específicas e sistêmicas, podendo apresentar-se de maneira isolada, ou associadas a outras doenças autoimunes. O objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre SS, suas principais manifestações clínicas e anticorpos pesquisados. A revisão sistemática foi realizada na base de dados LILACS. O critério de inclusão foi para trabalhos realizados na América Latina e limite de não mais de 20 anos de publicação. A SS acomete mais o sexo feminino, na faixa etária dos 40 a 50 anos. Pacientes com SS apresentaram menor número médio de dentes, maior tendência à dislipidemia e início precoce em pacientes com comprometimento dermatológico inflamatório. Não foi encontrada associação com a atividade da Artrite Reumatoide (AR), porém houve relação com o tempo de evolução da Esclerodermia. Os auto-anticorpos mais pesquisados foram FAN, FR, Anti-Ro e Anti-La, sendo estes dois últimos frequentes nos pacientes com SS primária e intimamente ligados com as manifestações clínicas. A SS também apresenta relação com fatores imunogenéticos que desempenham papel relevante no aumento da gravidade da doença e da produção de autoanticorpos.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Sjögren; Xeroftalmia; Xerostomia; Epidemiologia.

ABSTRACT

Sjogren's syndrome (SS) is an autoimmune disease, the slow and progressive character of unknown etiology. They may be in isolation, called primary SS or associated with other autoimmune diseases. This study aimed to perform a systematic review on SS, its clinical manifestations and researched antibodies. A systematic review was conducted in Lilacs database. As inclusion

criteria, the work should be carried out in Latin America and no more than 20 years of publication. The SS affects more females in the age group of 40-50 years. SS patients had a lower average number of teeth, more prone to dyslipidemia early onset in patients with inflammatory dermatological commitment, there was no association with the activity of Rheumatoid Arthritis and was compared with the time course of Scleroderma. Top searched antibodies were ANA, FR, Anti -Ro and anti-La, being these two last frequent in patients with primary SS and closely linked with the clinical manifestations. Furthermore, SS also has a relationship with immunogenetic factors that perform a relevant role in increasing the severity of disease and autoantibody production.

KEYWORDS: Sjogren's Syndrome; Xerophthalmia; Xerostomia; Epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune crônica, de etiologia desconhecida e com caráter progressivo¹⁻³. É uma doença inflamatória sistêmica que evolui com infiltração linfoplasmocitária as glândulas exócrinas^{2, 4, 5}. Afeta ambos os sexos, porém mais prevalente no feminino com uma proporção de nove mulheres para cada homem. Todas as idades são atingidas pela SS, mas a incidência é significativa na quarta e quinta década de vida⁵⁻⁷. A prevalência na população geral difere entre os estudos, pois dependem dos critérios de classificação usada, com variações de 0,6% a 4% dos adultos⁵⁻⁸. É uma enfermidade que altera principalmente a qualidade de vida do paciente⁷.

Na SS a desordem autoimune provoca tanto manifestações específicas quanto sistêmicas. Os principais alvos da inflamação são as glândulas salivares e lacrimais, provocando a xeroftalmia e xerostomia. Outras glândulas exócrinas, incluindo os presentes no pâncreas, na mucosa do intestino, na árvore brônquica, na vagina e as glândulas sudoríparas podem também ser

afetadas^{1,9}, causando sintomas cutâneos¹⁰, musculoesqueléticos, respiratórias¹¹⁻¹³, genito-urinárias⁶, vasculares e psiquiátricas^{7,12,14}. Outro quadro importante que pode ocorrer nos pacientes com SS é o desenvolvimento de linfoma, sendo que os pacientes com SS têm risco de 44 vezes maior do que a população geral¹⁵.

Devido ao amplo espectro de manifestações clínicas o diagnóstico precoce da SS é comprometido^{1,5,16}, pois ainda não há sinal, achado clínico ou imunomarcador descrito até o momento que é aceito isoladamente, para afirmar o diagnóstico, acompanhar a evolução ou remissão da doença. O paciente com suspeita de SS precisa ser avaliado por equipe multidisciplinar composta de oftalmologistas, reumatologistas, otorrinolaringologistas e dentistas dentre outros¹⁰. O diagnóstico precoce da SS previne algumas complicações decorrentes da diminuição da função glandular (cárie, úlcera de córnea, entre outros) e manifestações extraglandulares mais graves¹⁶. Paralelo a isso, a falta de consenso das diferentes entidades e sociedades, propicia os mais diversos critérios de diagnóstico para SS^{10,17-21}. Isso pode dificultar comparações entre os estudos clínicos, principalmente em relação ao tratamento e aos dados epidemiológicos¹⁰. Portanto, maior aplicação e uniformização dos consensos diagnósticos para SS ainda são necessários²². O diagnóstico e classificação da SS, de acordo com o Consenso Americano-Europeu¹⁹, inclui avaliação de manifestações subjetivas e objetivas, presença de autoanticorpos anti-Ro ribonucleoproteína (anti-Ro/SSA) e anti proteína lúpus La (anti-La/SSB)²³.

Para o início da terapia a manifestação sistêmica da SS destaca-se a importância do diagnóstico diferencial. Diferenciação da SS com as outras doenças reumáticas como Artrite reumatoide (AR), Lúpus eritematoso sistêmico (LES), Esclerodermia e outras, pode ser problemático no início por apresentar manifestações inespecíficas (artralgias, mialgias, febre baixa e fenômeno de Raynaud). O diagnóstico diferencial também se aplica a outras doenças que afetam as glândulas exócrinas como sarcoidose, amiloidose, infecção por vírus da imunodeficiência humana e o linfoma¹⁶. O tratamento da SS é puramente sintomático, para alcançar o alívio dos sintomas, melhorar a qualidade de vida, minimizar ou evitar sequelas, pois essa doença não apresenta cura^{1,9,10,16}.

Fatores ambientais, genéticos e hormonais parecem estar envolvidos com a SS. A literatura tem descrito a frequência concomitante nos pacientes com SS infecções por vírus Epstein-Barr²⁴, vírus da hepatite C²⁵ e infecções bacterianas por *Helicobacter pylori*²⁶⁻²⁸. As deficiências de andrógenos, estrógeno e de progesterona^{29,30} também foram descritos na SS. Em relação a fatores genéticos foi descrito a associação dos genes dos HLA-DR com SS³¹. Considerando o avanço das descobertas da fisiopatologia da SS, as especulações e os pontos obscuros ainda permanecem^{09,10}.

O estudo teve como objetivo desenvolver uma revisão sistemática da literatura sobre Síndrome de Sjögren em relação ao diagnóstico laboratorial e suas manifestações clínicas, em publicações realizadas na América Latina.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Estratégia de pesquisa

A revisão sistemática foi estruturada de acordo com os critérios PRISMA³². A primeira etapa da pesquisa foi realizada na base de dados LILACS (Literatura Latino Americana e em Ciências da Saúde) por três pesquisadoras (RP, SO, TSS). A pesquisa foi restrita a publicações de 1995 a 2015, sem restrição ao idioma de publicação. A busca das publicações científicas seguiu a estratégia a seguir: identificação dos descritores mais representativos pelas pesquisadoras para a combinação de três blocos: Bloco 1: "Síndrome de Sjögren", Bloco 2: "Xerostomia" OR "Xeroftalmia" Bloco 3: "and not Relatos de casos". O sistema de busca Google Acadêmico foi utilizado para identificação de publicações por meio do termo livre Síndrome de Sjögren. Para recuperar possíveis artigos não encontrados na pesquisa inicial foram consultadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Critérios de seleção dos artigos: inclusão e exclusão

Após a leitura dos títulos e resumos, várias reuniões ocorreram entre os pesquisadores para validação por consenso das publicações (RP, SO, TSS). Foram incluídos todos os artigos científicos sobre síndrome de Sjögren, primária ou secundária, que descrevessem suas manifestações clínicas e/ou anticorpos obtidos em formato de texto completo PDF realizados na América Latina. A exclusão se limitou aos artigos de revisão, editoriais, cartas ao editor, relatos de caso, estudos comparativos e citações. Somado a isso, excluíram-se os estudos cuja população não pertencia a América Latina ou possuía mais de 20 anos de publicação.

Extração de dados

A extração dos dados foi realizada de forma independente (RP, SO, TSS) e analisadas por consenso. As informações extraídas foram para compor as tabelas foram: autores; ano de publicação; país de realização do estudo; desenho do estudo; número total de pacientes e número de pacientes com síndrome de Sjögren; síndrome de Sjögren primária ou secundária; idade média dos pacientes; sexo; tempo médio de duração da síndrome; principais achados; manifestações clínicas e principais anticorpos/exames pesquisados.

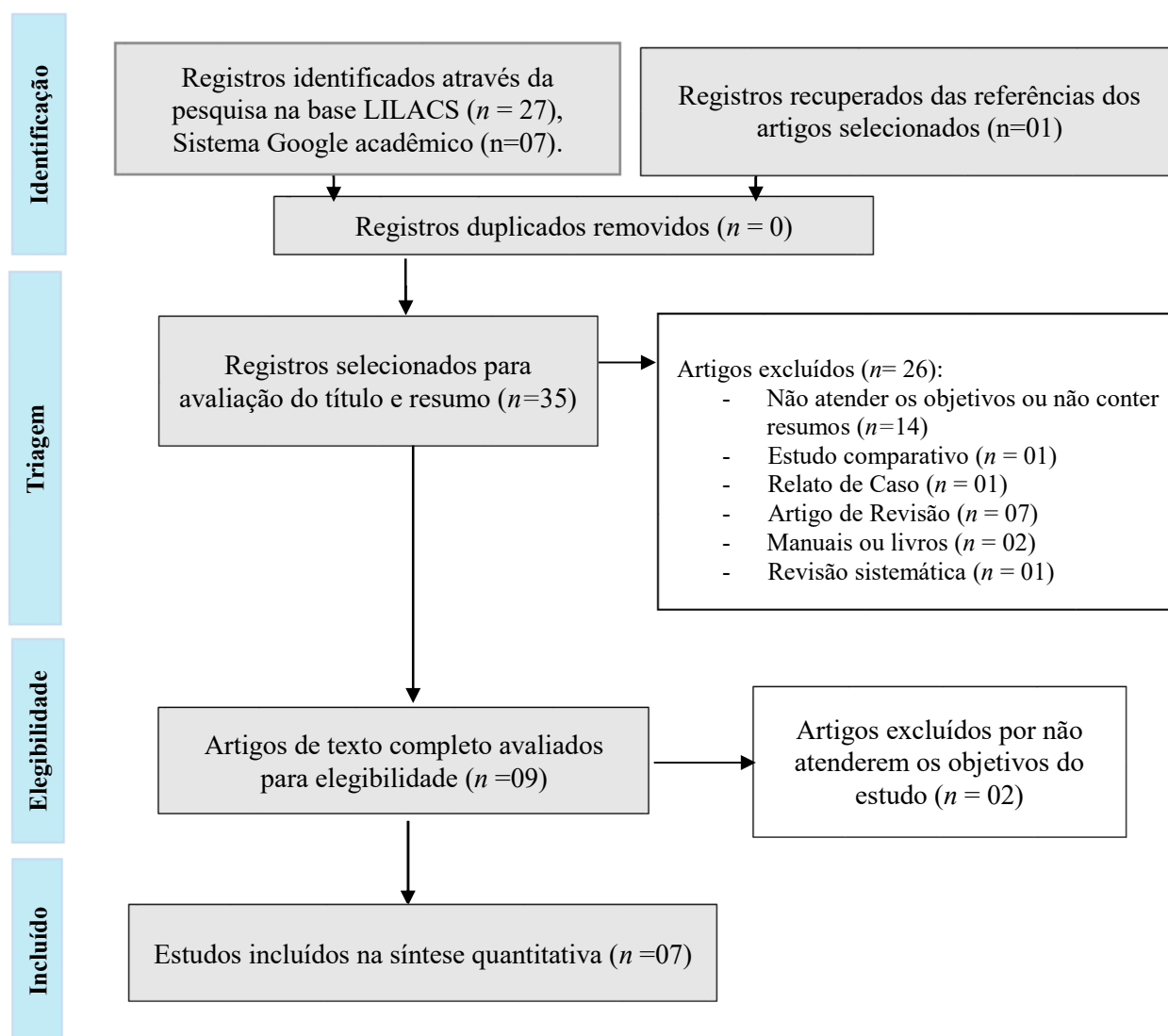


Figura 1. Fluxograma de informações de revisão sistemática nas suas diferentes fases.

3. DESENVOLVIMENTO

A base de dados LILACS possibilitou a identificação de 27 publicações, enquanto o sistema de busca Google Scholar e as referências bibliográficas dos artigos selecionados permitiram a identificação de 08 publicações. Após a aplicação dos critérios de seleção foram selecionados 07 artigos para o estudo. A Figura 1 disponibiliza a estrutura e organização do fluxo dos estudos envolvidos na pesquisa.

Os estudos foram publicados entre os anos de 1998 e 2011, sendo três realizados no Brasil^{33,34,35}, e dois na Venezuela^{36,37} e dois na Colômbia^{31,38}. Dos estudos selecionados, três apresentaram desenhos de caso-controle^{31,34,36}, dois de transversal observacional^{33,35}, um descritivo³⁷ e um de coorte³⁸. O número de indivíduos com síndrome de Sjögren variou de 5 a 95, e a maioria dos estudos ocorreu com indivíduos com SS

primária^{31,34,36-38}. A maioria dos pacientes envolvidos era do sexo feminino e apresentava idade média acima dos 46 anos. Apenas dois estudos descreveram o tempo de duração da SS, que variou de 5,7 a 6,7 anos^{31,38}. Os achados mostraram que a idade de início da síndrome de Sjögren primária foi mais precoce em indivíduos com comprometimento dermatológico inflamatório. Quando avaliado a dislipidemia, observou-se que sua presença na SS está relacionada com a taxa de sedimentação eritrocitária e de outros marcadores laboratoriais da doença e inflamação. Ao realizar análise bucal, observou-se que indivíduos com SS apresentavam menor número médio de dentes que os indivíduos saudáveis. Somado a isso, também possuíam maior comprometimento com áreas da gengiva e placas dentárias. Em relação a SS secundária, não houve associação entre sua presença e

Tabela 1- Características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre Síndrome de Sjögren.

Autor (ano)	País	Desenho	Nº total de pacientes	Nº de pacientes SS	SS 1 ^o /2 ^a	IM (DP) anos	Sexo (%)	DM (DP) SS em anos	Principais achados
Arias et al. (1998)	VEN	D	54	48	1 ^a	46 (NR)	M: 04% F: 96%	NR	A população de paciente apresentou uma variedade de manifestações extraglandulares, com destaque para a frequência de aumento do volume parótida e maior relato de lesões glomerulares. Estes resultados sugerem a existência de um próprio terreno genético e fatores ambientais que podem modular a expressão clínica da doença.
Anaya et al. (1999)	COL	CCTM	150	74	1 ^o	49,6 (1,5)	M: 03% F: 97%	5,7 (0,6)	Encontrou-se associação do HLA-DRB1*0301-DQB1*0201 (OR: 4,3; IC 95%: 1,6-12 p=0,002) com a doença e sua gravidade (OR: 15,5; IC 95%: 1,8-129 p=0,001), e o papel protetor do HLA-DQB1*0602 (OR: 0,3; IC 95%: 0,2 -0,8, p=0,01).
Anaya et al. (2003)	COL	C	95	95	1 ^a	50 (1,4)	M: 2% F: 98%	6,7 (0,6)	O comprometimento dermatológico na SS é frequentemente observado em pacientes jovens e no início da doença.
Escalona L, Rivera H. (2004)	VEN	CC	13	07	1 ^o /2 ^a	54,8 (10)	F: 100%	NR	Pacientes com SS têm menor número médio de dentes do que o grupo controle (p <0,05). Os índices de placa e gengival foram maiores nos pacientes com SS (p <0,05).
Cruz et al. (2010)	BRA	CCT	138	73	1 ^a	56, (13,)	M: 4% F: 96%	NR	A presença de dislipidemia em SS foi associada com o aumento da taxa de sedimentação de eritrocitária (p= 0,03), mas não com outros marcadores laboratoriais da doença e inflamação.
Corrêa et al. (2011)	BRA	TO	48	05	2 ^a	47,6 (13,2)	M: 10% F: 90%	NR	Houve significância entre o tempo de evolução da Esclerodermia e a presença de SS (p=0,0166).
Antero et al. (2011)	BRA	TO	82	20	2 ^a	51,8 (10)	M: 13% F: 87%	NR	Não houve associação entre a presença SS secundária e atividade (p=0,31) e duração da Artrite Reumatoide (p=0,95)

Legenda: SS: síndrome de Sjögren; VEN: Venezuela; COL: Colômbia; BRA: Brasil; D: Descritivo; CCTM: Caso-controle transversal multicêntrico; C: Coorte; CC: Caso-controle; CCT: Caso-controle transversal; TO: Transversal observacional; M: Masculino; F: Feminino; IM: Idade média; DM: Duração média; DP: Desvio Padrão NR: Não relatado; SS: Síndrome de Sjögren primária.

a atividade e a duração da Artrite reumatoide. No entanto, houve significância entre o tempo de evolução na Esclerodermia (Tabela 1).

A Tabela 2 mostra os principais anticorpos pesquisados na síndrome de Sjögren. Os anticorpos com maior frequência foram FR, FAN, Anti-Ro e os menos frequentes Anti-La e anti-ribonucleoproteínas (Anti-RNP).

A Tabela 3 destaca as principais manifestações clínicas apresentadas pelos indivíduos dos estudos, destacando-se a diversidade de manifestações em diferentes sistemas.

4. DISCUSSÃO

A síndrome de Sjögren na forma secundária é mais frequente, podendo ocorrer conjuntamente com doenças do tecido conjuntivo ou outras doenças reumáticas^{5,9,16}. Nos artigos selecionados, a média de idade dos pacientes foi maior que 46 anos e mais frequente em mulheres, A síndrome pode estar presente em qualquer idade, porém, tem maior incidência entre indivíduos na quarta e quinta década de vida⁵⁻⁷. Essa frequência do sexo feminino e também o início tardio da SS proporcionou a especulação de que dos hormônios sexuais poderiam desempenhar algum papel na etiologia da síndrome³⁹. Disfunção hormonal, principalmente deficiência de

andrógenos, estrogênio e progesterona já foram descritos na SS^{29,30}.

O comprometimento odontológico dos pacientes é um dos problemas ocasionados pela SS. A xerostomia, também conhecida como boca seca, sialorréia ou hipossalivação, são caracterizadas pela diminuição da secreção salivar^{36,40}. A saliva tem grande participação na saúde bucal, assim, a diminuição da secreção salivar em pacientes com a SS tem um grande impacto na saúde oral devido a perda da lubrificação das mucosas (mucosites), diminuição da capacidade antimicrobiana da saliva, com predisposição de infecções oportunistas locais (cáries, periodontites, infecções fúngicas)^{41,42}. Outras importantes consequências resultam na dificuldade em deglutir os alimentos, na fala, mudanças de sensação de paladar e uso de próteses^{10,42}.

Há algum tempo evidências estabeleceram que algumas doenças reumáticas, como AR e LES, se apresentavam como fatores de risco independentes envolvidas com a aceleração dos processos vasculares que levavam ao desenvolvimento da aterosclerose⁴³⁻⁴⁶ com consequente mortalidade cardiovascular^{47,48}. Devido à semelhança do SS com essas doenças (AR e LES), caracterizadas pela autoimunidade e inflamação crônica sistêmica, buscou-se conhecer se existe relação da SS com doenças cardiovasculares⁴⁹.

Ainda há uma lacuna sobre a produção de dados que sustentem a associação da SS primária com aterosclerose avançada⁴³, mas alterações relacionadas

com manifestações subclínicas da aterosclerose,

Tabela 2- Distribuição dos anticorpos pesquisados em pacientes com síndrome de Sjögren nos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor (ano)	FR (n%)	FAN (n%)	Anti-Ro (n%)	Anti-La (n%)	Anti-RNP (n%)
Arias et al. (1998)	48 (89%)	46 (85%)	20 (37%)	17 (31%)	03 (6%)
Anaya et al. (1999)	(50%)	(85%)	(58%)	(39%)	02
Anaya et al. (2003)	CDI: 10 (63%) SCDI: 39 (62%)	CDI: 20 (100%)	CDI: 14 (74%) SCDI: 52 (70%)	CDI: 06 (32%) SCDI: 27 (36%)	NR
Cruz et. al. (2010)	DL: (66.07%) NL: (52.94%)	DL: (69.64%) NL: (82.35%)	DL: (75.00%) NL: (70.59%)	DL: (41.07%) NL: (35.29%)	NR
Corrêa et al. (2011)	NR	04 (80)	01 (20%)	01	01 (20%)
Antero et al. (2011)	14 (70%)	06 (30%)	NR	NR	NR

Legenda: NR: Não relatado; FR: Fator reumatoide; FAN: Fator antinuclear; Anti-Ro: Anticorpos anti Ro ribonucleoproteína ; Anti-La: Anticorpos anti lupus La proteína ; Anti-RNP: anti- ribonucleoproteínas ; CDI: Comprometimento dermatológico inflamatório; SCDI: Sem Comprometimento dermatológico inflamatório; DL: Dislipidêmico; NL: Normolipidêmico

semelhantes aos observados em LES e AR, também foram encontradas em SS primária^{49,50}. Cruz e colaboradores (2010)³⁴ não encontraram diferença estatística no perfil lipídico ($p=0,06$), mas encontraram uma tendência de maior prevalência de dislipidemia nos pacientes com SS primária que nos controles e maiores níveis de taxa de sedimentação eritrocitária e proteína C reativa. Outros estudos encontraram menor nível de colesterol total e HDL em pacientes com SS primária⁵⁰, enquanto Vaudo e colaboradores (2005)⁴⁹ apresentaram apenas reduzidos os níveis de HDL. Portanto, essa similitude entre SS e outras doenças inflamatórias sistêmicas, como AR e LES, ressalta a importância de uma avaliação do perfil lipídico nesses pacientes, para direcionar a melhor estratégia possível e para prevenção de futuros eventos cardiovasculares³⁴.

O comprometimento de lesões de pele na síndrome de Sjögren é comum⁵¹, pois os dois tipos de glândulas exócrinas da pele, sebáceas e sudoríparas, podem ser afetados. Assim, pacientes com SS apresentam principalmente pele ressecada, frequentemente associada a prurido⁵². As manifestações dermatológicas variam de pele ressecada a complicações como vasculites⁵¹. A frequência de doença inflamatória é estimada entre 20% e 30%⁵³. As manifestações dermatológicas nos pacientes com SS primária podem ser divididas em dois tipos: as inflamatórias e não inflamatórias. As inflamatórias possuem comprometimento vascular, incluindo fenômenos vasoespásticos (fenômeno de Raynaud), vasculites e lesões cutâneas (púrpura, urticária vasculítica, petéquias, úlceras digitais e outros)^{54,55}. Anaya e colaboradores (2003)³⁸ mostraram que 21% dos pacientes apresentavam comprometimento dermatológico inflamatório (CDI), em que a púrpura foi a lesão mais observada. Outros autores relatam manifestações cutâneas, e observaram que a prevalência da pele ressecada ocorreu em 56% dos pacientes durante o seguimento médio de 09 anos⁵⁶.

Outro estudo descreveu que 42 dos 62 pacientes tinham secura cutânea e 17% com SS primária apresentaram púrpura sem trombocitopenia⁵⁷. Xerose e vasculite cutâneas são mais frequentes na SS primária do que na SS secundária sendo que dos 30,6% com vasculite cutânea na SS primária, 84% manifestaram púrpura papável⁵⁸. Na SS, as manifestações cutâneas podem anteceder outras complicações graves, sendo necessário um cuidado especial com esse tipo de manifestação na SS⁵⁹.

Outra relação importante parece estar envolvida entre a síndrome de Sjögren e doença autoimune (síndrome de Sjögren secundária), Antero e colaboradores (2011)³⁵ pesquisaram a relação entre a presença da SS a atividade e duração da AR e relataram que grande número de pacientes com AR apresentavam o sintoma de secura ocular, porém apenas 24% deles se encaixavam nos critérios da SS. A AR apresenta um maior risco no desenvolvimento de outras doenças, em algumas dessas com aumento da gravidade ou duração da doença, no entanto, isto não está totalmente esclarecida na SS secundária. A relação da SS com a AR é comum, cerca de 10% de presença no início da AR e relacionado com pior prognóstico, com destaque para o comprometimento funcional e mortalidade. A prevalência concomitante da SS e AR possui uma variação de 4% a 31%, devido divergência na classificação da SS secundária, duração da doença e região geográfica^{5,60}. Carmona e colegas (2003)⁶¹ encontraram prevalência acumulativa da SS secundária na AR de 17% com duração de 10 anos da doença. Um estudo norueguês⁶² não conseguiu confirmar esta relação com a duração da doença, mas estudo no Reino Unido confirmou a presença da duração da doença com AR⁶⁰.

A associação da esclerodermia com SS é menos conhecida³³, com a prevalência variando 14% a 20,5%⁵. Córrea e colaboradores (2011)³³ observaram a prevalência da SS em pacientes com esclerodermia e encontraram associação significativa entre o tempo de

evolução da esclerodermia e a presença da SS. A prevalência de SS nos pacientes com esclerodermia foi

10,6%, e não houve relação entre a presença dos anticorpos (FAN, anti-Scl70, anticentrômero, anti-RNP

Tabela 3- Distribuição das principais manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com síndrome de Sjögren.

Manifestação/Autor	Arias et al. (1998)	Anaya et al. (1999)	Anaya et al. (2003)	Corrêa et al. (2011)
Manifestações oculares	24 (44%)	43 (58%) *	NR	NR
Manifestações orais	GP: 28 (52%) GSM: 13 (24%)	43 (58%) * GP: 8 (11%)	NR	MI: 02 (40%)
Manifestações musculoesqueléticas	AT: 47 (87%) MIO: 07 (12%)	AR: 06 (08%) AT: 05 (07%)	AT: 07 (35%) ¥ 17 (23%); AR: 09 (45) ¥ 32 (43%)	AT: 01 (20%) AR: 03 (60%) MIO: 01 (20%) MIA: 01 (20%)
Manifestações genito-urinárias	TU: 10 (18%)	ATRT2: 01 (1,3%)	NR	NR
Manifestações do trato-gastrointestinal	TGI: 11 (20%)	NR	NR	ES: 03 (60%)
Manifestações vasculares	LIN: 21 (38%)	FR: 05 (6,7%) (31%) **; LEU: (17%) ** VL: 01 (1,3%)	FR: 07(37%) ¥ 18 (24%); OV: 07 (35%) ¥	FR: 04 (80%); UD: 01 (20%)
Manifestações respiratórias	16 (30%)	NR	NR	FP: 11 (22,9); HP: 04 (8,3%)
Manifestações cutâneas	18 (33%)	UV: 02 (2,7%) PH: 01 (1,3%) PTA: 01 (1,3%)	PH: 07 (35%) ¥ UV: 06 (30%) ¥	CE: 01 (20%)
Manifestações neurológicas	09(16%)	STC: 01 (1,3%)	04 (20%) ¥ 07 (09%)	NR
Manifestações endócrinas (Tireoide)	14 (26%)	(22%) **	07 (37%) ¥ 18 (25%)	NR

Legendas: NR: Não relatado; GP: Glândula parótida; GSM: Glândula Submaxilar; MI: Microstomia; AT: Artrite; AR: Artralgia; MIO: Miosite; MIA: Mialgia; TU: Trato Urinário; ATRT2: Acidose Tubular Renal Tipo 2; TGI: Trato Gastrointestinal; ES: Esôfago; LIN: Linfadenopatia; FR: Fenômeno de Reynaud; UD: Úlceras digitais; VL: Vasculite Linfocítica; OV: Outras vasculites; FP: Fibrose pulmonar; HP: Hipertensão pulmonar; CE: Cicatrizes Estelares; PH: Púrpura Hipergamaglobulinemia; PTA: Púrpura Trombocitopenica autoimune; LEU: Leucopenia; UV: Urticaria vasculítica; STC: Síndrome do Túnel do Carpo; *Não há distinção entre os sintomas secos (Xerostomia e Xeroftalmia). **Durante o transcurso da doença ¥ Comprometimento Dermatológico inflamatório.

e anti-RO) nas duas doenças. Avouac e colaboradores (2006)⁶³ encontraram 14% dos pacientes com esclerodermia na forma cutânea limitada associada com SS e relação significativa com a presença de anticorpos anticentrômero, tanto no grupo com e sem síndrome seca. Outro trabalho também relata essa associação da esclerodermia na forma cutânea limitada associada com SS e relatam que a esclerodermia parece ser menos grave em pacientes, quando associados a SS e com uma menor frequência de fibrose pulmonar. No entanto, apresentou maior propensão à presença de outra doença autoimune ⁶⁴.

Nos artigos selecionados, os anticorpos mais pesquisados foram FR, FAN, Anti-Ro Anti-La e Anti-RNP sendo que a frequência desses anticorpos é bem relatada em outros trabalhos ^{65,66}. Cruz e colaboradores (2010)³⁴ compararam os marcadores laboratoriais FAN, FR, anti-Ro, anti-La, hipergamaglobulinemia e proteína C reativa e seus dados mostraram que pacientes com SS primária associados à dislipidemia apresentavam esses reagentes mais elevados na fase aguda quando comparados a pacientes com SS primária normolipidêmicos. Harley e colaboradores (1986)⁶⁵ analisaram a sorologia relativa à causa primária ou

secundária de SS e observaram que anti-Ro (SSA) e anti-La (SSB) eram muito mais frequente nos pacientes com SS primária do que na SS secundária, e que FR e FAN eram mais frequentes na SS secundária⁶⁵. Anaya et al. (1999)³¹ encontraram na população colombiana títulos de anti-Ro associados com as manifestações musculoesqueléticas e dermatológicas. Os achados também demonstraram correlação entre os títulos anti-Ro e anti-La. Estudo norte-americano identificou os níveis elevados de anticorpos anti-Ro e anti-La em pacientes com SS em manifestações como púrpura, leucopenia, linfopenia e hipergamaglobulinemia, e associação forte entre os anticorpos anti-Ro e anti-La⁶⁵. Borg e colaboradores (2011)⁶⁶ descreveram que o número de auto-anticorpos estava correlacionado com o número total de manifestações extraglandular, principalmente correlacionado com anti-Ro.

Fatores imunogenéticos são bem descritos para a enfermidade da SS. Estudos de alelos de susceptibilidade de HLA são importantes na SS primária, sendo que apresentação de antígenos está ligada na regulação das células T e na especificidade do anticorpo. Além disso, a associação entre HLA de classe II e a SS pode ser esclarecido em seus aspectos

funcionais e biológicos por meio da identificação dos peptídeos que se conectam com os alelos de HLA. Os principais alelos descritos na literatura que aumentam o risco são os HLA-DQA1*05:01, HLA-DQB1*02:01 e HLA-DRB1*03:01 e os alelos associados com proteção são os HLA-DQA1*02:01, HLA-DQA1*03:01, HLA-DQB1*05:01⁶⁷. Anaya e colaboradores (1999)³¹ descreveram os haplótipos HLA-DRB 1*03:01, DRB3*01:01, DQB1*02:01 correlacionados a SS associados a gravidade da enfermidade e aumento dos títulos de anti-Ro e anti-La. O haplótipo HLADQB1*06:02 se mostrou como um fator de proteção. Dados semelhantes foram relatados entre a população norte-americana, italiana e chinesa^{65,68,69}.

5. CONCLUSÃO

Os achados permitem concluir que a síndrome de Sjögren é mais prevalente entre as mulheres na quarta a quinta década de vida. As manifestações clínicas mais prevalentes como a xerofthalmia e xerostomia trazem muitos incômodos para os pacientes e prejuízo na qualidade de vida, podendo ocasionar complicações odontológicas e dermatológicas. Além disso, o caráter autoimune e inflamatório crônico da SS podem agravar ainda mais a vida de seus portadores pela possível associação com doenças cardiovasculares. A associação da SS com outras doenças autoimunes, a SS secundária, parece também indicar pior prognóstico, com aumento da duração da doença e até mortalidade. Os autoanticorpos anti-Ro (SSA) e anti-La (SSB) são frequentes nos pacientes com SS primária e estão intimamente ligados com as manifestações clínicas. Fatores imunogenéticos também são descritos na SS, demonstrando relação com o aumento da gravidade da doença e da produção de autoanticorpos.

6. REFERÊNCIAS

- [1]. Santos LAM, Barbalho JCM, De Bortoli MM, Amaral MX, Vasconcelos BC do E. Síndrome de Sjogren Primária - relato de caso. *Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2013;13(2):63-8.
- [2]. Anaya J, Talal N. Sjögren's syndrome and connective tissue diseases associated with other immunologic disorders. In: Koopman W, editor. *Arthritis and allied conditions*. 13th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1997. p. 1561-80.
- [3]. Delaleu N, Jonsson M, Appel S, Jonsson R. New Concepts in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. 2008;34(5021):833-45.
- [4]. Rehman H. Sjögren's Syndrome. *Yonsei Med J.* 2003;44(6):947-54.
- [5]. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:247-55.
- [6]. Jonsson R, Haga H-J, Gordon T. Sjögren's syndrome. In: Koopman W, editor. *Arthritis and Allied Conditions: a Textbook of Rheumatology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1736-59.
- [7]. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman J. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol.* 1998;37(10):1069-76.
- [8]. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(9):521-5.
- [9]. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2002;8(3):130-40.
- [10]. Felberg S, Dantas PEC. Diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(6):959-63.
- [11]. Calabrese LH, Davis ME, Wilke WS. Chronic fatigue syndrome and a disorder resembling Sjogren's syndrome: Preliminary report. *Clin Infect Dis.* 1994;18(Supplement 1):S28-31.
- [12]. Vitali C, Tavoni A, Neri R, Castrogiovanni P, Pasero G, Bombardieri S. Fibromyalgia features in patients with primary Sjögren's syndrome: evidence of a relationship with psychological depression. *Scand J Rheumatol.* 1989;18(1):21-7.
- [13]. Nishikai M, Akiya K, Tojo T, Onoda N, Tani M, Shimizu K. "Seronegative" Sjögren's Syndrome Manifested as a subset of Chronic Fatigue Syndrome. *Br Soc Rheumatology.* 1996;35(5):471-4.
- [14]. Kelly CA, Foster H, Pal B, Gardiner P, Malcolm AJ, Charles P, et al. Primary Sjögren's syndrome in North East England-a longitudinal study. *Br Soc Rheumatology.* 1991;30(6):437-42.
- [15]. Mahoney EJ, Spiegel JH. Sjögren's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36(4):733-45.
- [16]. Kassan S, Moutsopoulos H. Clinical manifestations and early diagnosis of sjögren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164(12):1275-84.
- [17]. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 1994;37(6):869-77.
- [18]. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howelly F V. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.* 1986;29(5):577-85.
- [19]. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):554-8.
- [20]. Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, Gottenberg J-E, Mariette X, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):476-8.
- [21]. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(10):637-47.
- [22]. Silva, CSR; Sauma, MFLC. Síndrome de Sjögren: estudo clínico epidemiológico. *Rev. para. Med.* 2013; 27(2):71-76.
- [23]. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun.* 2012;39(1-2):15-26.
- [24]. Saito I, Servenius B, Compton T, Fox RI. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Exp Med.* 1989;169(6):2191-8.
- [25]. García-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J, Vidal J, Muñoz FJ, et al. Hepatitis C virus infection in "primary" Sjögren's syndrome: prevalence and clinical

- significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(3):173–5.
- [26]. Aragona P, Magazzu G, Macchia G, Bartolone S, Di Pasquale G, Vitali C, et al. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1306–11.
- [27]. El Miedany YM, Baddour M, Ahmed I, Fahmy H. Sjogren's syndrome: concomitant *H. pylori* infection and possible correlation with clinical parameters. *Jt Bone Spine*. 2005;72(2):135–41.
- [28]. Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, Rigopoulou EI, Sakkas LI, Bogdanos DP. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):613–29.
- [29]. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. New concepts in the pathogenesis of Sjogren syndrome: many questions, fewer answers. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(5):563–70.
- [30]. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. Apoptosis and estrogen deficiency in primary Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(5):522–6.
- [31]. Anaya J, Correa P, Mantilla R. Síndrome de Sjögren primario. Características clínicas e inmunogenéticas. *Acta Med Colomb*. 1999;24(4):127–36.
- [32]. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, et al. PRISMA for Abstracts: Reporting Systematic Reviews in Journal and Conference Abstracts. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001419.
- [33]. Côrrea BR, Luy LJS, Skare TL. Prevalência da síndrome de sjogren secundária em pacientes com esclerodermia. *Rev Eletr da Fac Evang do PR*. 2011;1(1):31–42.
- [34]. Cruz W, Fialho S, Morato E, Castro G, Zimmermann A, Ribeiro G, et al. Is there a link between inflammation and abnormal lipoprotein profile in Sjögren's syndrome? *Jt Bone Spine*. 2010;77(3):229–31.
- [35]. Antero DC, Parra AGM, Miyazaki FH, Gehlen M, Skare TL. Secondary Sjögren's syndrome and disease activity of rheumatoid arthritis. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(3):319–22.
- [36]. Escalona L, Rivera H. Evaluación Inicial de Índices Periodontales en Pacientes Diagnosticados con Síndrome de Sjögren. *Acta Odontol Venez*. 2004;42(1):29–33.
- [37]. Arias I, Cornejo OE, Colebotta A, Rodriguez MA. Síndrome de Sjögren primario. Estudio de una población de pacientes del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. *Invest Clin*. 1998;39(3):199–212.
- [38]. Anaya JM, Restrepo C, Díaz LA, Cadena J, Gutiérrez J, Mantilla RD. Compromiso dermatológico inflamatorio en pacientes con Síndrome de Sjögren Dermatologic inflammatory compromise in patients with Sjögren Syndrome. *Acta Med Colomb*. 2003;28(4):185–9.
- [39]. Laine M, Porola P, Uddy L, Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N, et al. Low Salivary Dehydroepiandrosterone and Androgen-Regulated Cysteine-Rich Secretory Protein 3 Levels in Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2575–84.
- [40]. Macfarlane TW, Mason DK. Changes in the oral flora in Sjogren's syndrome. *J clin Path*. 1974;27:416–9.
- [41]. Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):105–17.
- [42]. Sutcliffe N. Sjögren's Syndrome. *Medicine*. 2006; 34(11):476–79
- [43]. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337–47.
- [44]. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002 Apr 1;46(4):862–73.
- [45]. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2399–406.
- [46]. Gorman C, Isenberg D. Atherosclerosis and lupus. *Rheumatol*. 2004;43 (8):943–5.
- [47]. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman K V, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 1;52(2):402–11.
- [48]. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Women Diagnosed With Rheumatoid Arthritis. *Circ*. 2003;107(9):1303–7.
- [49]. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):3890–7.
- [50]. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan R a, Tak PP, Pillemer SR. Serum lipid levels in Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2006;45(4):481–4.
- [51]. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol*. 2006;24(5):393–413.
- [52]. Roguedas A-M, Youinou P, Lemasson G, Pennec Y-L, Misery L. Primary Gougerot-Sjogren syndrome: a dermatological approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(3):243–7.
- [53]. Bjerrum K, Prause JU. Primary Sjogren's syndrome: a subjective description of the disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1990;8(3):283–8.
- [54]. Provost TT, Watson R. Cutaneous manifestations of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18(3):609–16.
- [55]. Provost TT, Watson R. Mucocutaneous manifestations of Sjögren's syndrome. In: Sontheimer RD, Provost TT, editors. *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 157–69.
- [56]. Markusse HM, Oudkerk M, Vroom TM, Breedveld FC. Primary Sjogren's syndrome: clinical spectrum and mode of presentation based on an analysis of 50 patients selected from a department of rheumatology. *Neth J Med*.; 1992 Apr;40(3-4):125–34.
- [57]. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's Syndrome: A Clinical, Pathological, and Serological Study of Sixty-two Cases. *Medicine*. 1965;44(3).
- [58]. Bernacchi E, Amato L, Parodi A, Cottoni F, Rubegni P, De Pita O, et al. Sjogren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(1):55–62.
- [59]. Kurz C, Wunderlich S, Spieler D, Schwaiger BJ, Andres C, Traidl-Hoffmann C, et al. Acute transverse myelitis and psoriasisiform dermatitis associated with Sjogren's syndrome: a case report. *BMC Res Notes*. 2014;7:580.
- [60]. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):907–27.
- [61]. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Belmonte MA,

- Tena X, Sanmarti R, et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):897–900.
- [62]. Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axéll T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999 Jul 1;58(7):415–22.
- [63]. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, et al. Systemic sclerosis-associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2243–9.
- [64]. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, Sibilia J, Guillemin L, Gottenberg J-E, et al. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Feb;46(2):321–6.
- [65]. Harley JB, Alexander EL, Bias WB, Fox OF, Provost TT, Reichlin M, et al. Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1986 Feb;29(2):196–206.
- [66]. Borg E, Risselada AP, Kelder JC. Relation of Systemic Autoantibodies to the Number of Extraglandular Manifestations in Primary Sjögren's Syndrome: A Retrospective Analysis of 65 Patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(6):547–51.
- [67]. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya J-M. HLA and Sjogren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev.* 2012 Feb;11(4):281–7.
- [68]. Vitali C, Tavoni A, Rizzo G, Neri R, D'ascanio A, Cristofani R, et al. HLA antigens in Italian patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Reum Dis.* 1986;45:412–6.
- [69]. Huang R, Yin J, Chen Y, Deng F, Chen J, Gao X, et al. The amino acid variation within the binding pocket 7 and 9 of HLA-DRB1 molecules are associated with primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2015 Feb;57:53–9.