

Gisela Cristina Moreira Barros

Síndrome de Sjögren
Impacto na Cavidade Oral dos Pacientes

Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2010

Gisela Cristina Moreira Barros

Síndrome de Sjögren
Impacto na Cavidade Oral dos Pacientes

Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2010

Gisela Cristina Moreira Barros

Síndrome de Sjögren
Impacto na Cavidade Oral dos Pacientes

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de licenciada em Medicina Dentária.

Sumário

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma patologia de origem autoimune, que se caracteriza imunologicamente, por um infiltrado linfocitário nas glândulas salivares e lacrimais dos indivíduos afectados. A SS pode-se dividir em Síndrome de Sjögren Primário e Síndrome de Sjögren Secundário.

Os principais sintomas são a secura da boca, dos olhos e o cansaço extremo.

A infiltração plasmática e linfocitária nas glândulas exócrinas e, conseqüentemente, a produção de auto-anticorpos, leva a situações patológicas como a xerostomia e a xerofthalmia.

A xerofthalmia ou olhos secos, significa que não há produção de lágrimas e por isso, podem ocorrer, dificuldades de visão, principalmente durante a noite.

A xerostomia significa que o fluxo salivar se encontra reduzido a menos de 50% do normal, ocorrendo uma mudança na composição química e mineral da saliva. Assim sendo, os sinais mais evidentes são, sensação de boca seca, despilação lingual, lábios com feridas e queilite angular.

O comprometimento selectivo do tecido glândular salivar, acarreta muitas conseqüências ao nível da saúde oral destes indivíduos como: perda dentária precoce por cáries, infecções orais várias e periodontite, embora a sua higiene oral seja cuidada e muitas vezes copiosa. Tais características fazem com que, num elevado número de casos, a patologia seja descoberta pelos médicos dentistas.

Esta patologia auto-imune possui uma causa desconhecida, assim como a maioria destas patologias, afecta, predominantemente, mulheres de meia-idade e possui uma forte componente genética.

Os problemas existentes a nível sistémico também têm repercussões bastante preocupantes, na medida em que afectam uma infinidade de locais como o sistema nervoso central, o tecido muscular, a medula óssea, as articulações, e muitos outros órgãos.

O tratamento de patologias auto-imunes como esta, é dirigido aos sintomas, sendo por isso um tipo de tratamento de suporte e de carácter paliativo. Não é conhecido nenhum fármaco que seja capaz de restituir ou reduzir os danos decorrentes do comprometimento do tecido glândular, o que tem significativas implicações na qualidade de vida dos indivíduos afectados.

Com os resultados decorrentes da pesquisa bibliográfica realizada, chegou-se à conclusão que embora esta doença possua uma etiologia desconhecida e seja bastante difícil de diagnosticar precocemente devido à multidisciplinaridade nos sintomas apresentados, muito se faz neste campo de pesquisa, para que estes pacientes sejam mais eficazmente diagnosticados e, para que os tratamentos existentes lhes restituam, eventualmente, e até na totalidade, a sua saúde e qualidade de vida.

Summary

The Sjögren Syndrome (SS) it's a pathology of reumatic autoimmune origin that is characterized immunologically by a linfocitary infiltrated in salivary and lacrimal glands of the sick patitents. The SS is divided in Primary Sjögren Syndrome and in Secondary Sjögren Syndrome.

The main symphptoms are the dryness of the mouth and eyes and the extreme tiredness.

The plasmatic and linfocitary infiltration in the exocrin glands and, consequently, the production of self antibodies, led to patologic situations like xerostomia and xerophthalmia.

A xerophthalmia or dry eyes, means that there is no production of tears and for that, it can occur, difficulties of sight, mainly during the evening.

Xerostomia means that the salivary flow is reduced in less than 50% of the normal and occurs a change in the chemical and mineral composition of saliva. By means that, the more evident signs are, the feeling of dry mouth, lingual depapilation, lips with wounds and queilitis angularis.

The selective commitment of the salivar glandular tissue, brings multiple consequences in the oral health level of this subjects, like: tooth loss by dental caries, many oral infections and periodontitis, although their oral cleaning is accurate and plenty of times, very carefull. This characteristics, make that in several times, the condition is discovered and by dentists.

This autoimmune pathology is of unknown cause, as the most part of this pathologies, and is only known that affects mainly middle age women and possesses a strong genetic component.

The existent problems in a sistemic level, also have very concerning repercussions, by means that affect an infinity of locals like the central nervous system, the muscular tissue, the bone marrow, the joints, and many other organs.

The treatment of autoimmune pathologies like this one, is very directed to the symphptoms, being by that, a kind of treatment of support and of paliativ carácter. There isn't any medication that is capable of replace or reduce the damages on the behaviour

of the glandular tissue, which has significant implications in the quality of life in the affected persons.

The results of the bibliographic research realized, led to the conclusion that although this illness has an unknown etiology, is of a very difficult precocious diagnosis, due to the multidisciplinarity involved in the symptoms presented, a lot is being done in this research field to this patients being more effectively diagnosed and, to evolve to something better that replace eventually even totally, their health and life quality.

Dedicatórias

Dedico este trabalho à minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão.

Agradecimentos

Agradeço à minha família, sem a ajuda de todos eles nunca teria conseguido chegar até aqui.

Agradeço a todos os meus grandes amigos, pois a vida não tem significado nenhum se não tivermos com quem partilhar as nossas experiências e sonhos.

Agradeço a todo o corpo docente que me acompanhou durante estes seis anos de licenciatura, contribuindo para o alargamento dos meus horizontes nesta área que me fascina tanto, a medicina dentária.

Agradeço à Professora Doutora Sandra Soares, minha orientadora neste projecto, por me ter dado a conhecer o complexo e desafiador mundo da imunologia, por toda a ajuda, e pelo tempo dispendido comigo.

Agradeço a todos aqueles que se interessam por doenças auto-imunes, se não fossem esses professores e investigadores, nunca teria hipótese de ter acesso a informação de tão alta qualidade sobre o tema que escolhi abordar.

Abreviaturas e Siglas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico.

AGE – Ácidos Gordos Essenciais.

AINES – Anti-inflamatórios Não Esteróides.

Antigénios La – Antigénios Nucleares.

Antigénios Ro - Antigénios Ribossomais.

AR – Artrite Reumatóide.

ATP – Adenosina Trifosfato.

BAFF – “ B Cell Activating Factor”.

EUA – Estados Unidos da América.

FAN – Factor Antinuclear.

FR – Factor Reumatóide.

Fas – Receptor Iniciador da Apoptose.

HIV – " Human Immunodeficiency Virus".

HLA-DR – Haplótipo do Complexo Major de Histocompatibilidade Classe II.

HTLV-1 – Vírus Humano Linfotrópico Tipo I.

ICA69 – Autoantigénio das Ilhotas Pancreáticas.

kDa – KDaltons.

Ig – Imunoglobulina.

IL – Interleucina.

Inibidores da MAO – Fármacos Inibidores da Enzima Monoamina Oxidase.

LES – Lúpus Eritematoso Sistémico.

ml – Mililitro.

Min – Minuto.

ml/min – Mililitro por minuto.

MUC – Mucina.

PPR's – Próteses Parciais Removíveis.

PSS – Síndrome de Sjögren Primário.

QS - Queratoconjuntivite Seca.

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

SS-A – Anticorpo Ribossomal.

SS-B – Anticorpo Nuclear.

SNP – Sistema Nervoso Parassimpático.

SS – Síndrome de Sjögren.

SSS – Síndrome de Sjögren Secundário.

TNF – Factor de Necrose Tumoral.

ZO-1 – Junção de Adesão.

Índice

I - Introdução	5
II - Desenvolvimento	7
1 – Síndrome de Sjögren	7
i.i – Considerações Históricas.....	8
i. ii– Formas de Apresentação	11
i. ii. i– Síndrome de Sjögren Primário.....	11
i. ii. ii – Síndrome de Sjögren Secundário.....	11
i. iii – Epidemiologia.....	12
i. iv – Etiologia.....	13
i. v – Patogénese	16
i. v. i – Glândula Salivar	17
i. v. i. i. – A Saliva.....	21
i. v. i. ii – Flora Microbiota da Cavidade Oral.....	24
i. v. ii – Glândula Lacrimal.....	25
i. v. iii – Imunopatologia	28
i. v. iii. i – Doença Auto-imune.....	30
i. v. iii. ii – Papel dos Auto-anticorpos	31

i. v. iii. iii – Hipóteses Imunológicas.....	32
2 – Manifestações Clínicas da Síndrome de Sjögren.....	34
i. i – Critérios de Diagnóstico	36
ii. ii – Exames Complementares de Diagnóstico:	40
ii. iii – Síndrome de Sjögren Primário	45
i. iii. i – Patologias Associadas	45
i. iv – Síndrome de Sjögren Secundário	47
3 – Manifestações Clínicas da SS e Impacto na Cavidade Oral.....	48
iii. i – Xerostomia	48
iii. ii – Cáries.....	50
iii. iii – Lesões Oraís Típicas	52
iii. iv – Doença Periodontal	53
iii. v – Halitose.....	54
iii. vi – Outras	55
4 – Tratamento.....	56
i. i – Tratamento Ocular	57
iv. ii – Tratamento na Cavidade Oral.....	59
iv. ii. i – Estimulação Salivar	60

Síndrome de Sjögren – Impacto na Cavidade Oral dos Pacientes

iv. ii. i. i – Natural.....	60
iv. ii. i. ii – Artificial.....	61
iv. iii – Anti-inflamatórios Não Esteróides.....	64
iv. iv – Corticosteróides.....	65
iv. v – Imunossuppressores.....	66
iv. v. i – Anticorpos.....	66
iv. v. i. i – Terapias com alvo em células B.....	66
iv. v. i. ii – Terapias com alvo em células T.....	67
iv. v. i. iii - Terapias com alvo em citocinas.....	68
iv. v. ii – Outros:.....	69
iv. vi – Terapia Génica.....	69
iv. vii – Vacinas.....	70
iv. viii – Reabilitação Oral.....	71
5 – Prevenção dos Sintomas na Cavidade Oral.....	73
6 - Prognóstico.....	74
III - Conclusão.....	75
IV – Bibliografia.....	77
V - Anexos:.....	90

1 - Glossário de Termos de Imunologia: 90

I - Introdução

Este trabalho monográfico, propõe-se a abordar, a Síndrome de Sjögren e as alterações orais nos indivíduos afectados. Esta patologia auto-imune pode manifestar-se a nível sistémico, mas afecta tipicamente o tecido glandular salivar, daí o interesse em explorar os problemas que esta síndrome provoca na cavidade oral dos pacientes. (Tanigushi et al. 2008).

As patologias auto-imunes, ainda são uma incógnita no que respeita a tratamentos específicos para os pacientes, dada a complexidade dos mecanismos imunitários presentes no corpo humano. (Nguyen et al. 2009).

Com a evolução medicamentosa noutras áreas, a constante descoberta de novas patologias e consequentemente novos fármacos, é frustrante saber que os pacientes com doenças auto-imunes ainda não têm a qualidade de vida que tanto ambicionam. (Kassan et al. 2004).

Tendo em conta este ponto de partida, decidiu-se abordar esta doença, dado o interesse pela questão da auto-imunidade e devido ao facto de os seus mecanismos serem complexos e com um impacto determinante na cavidade oral.

Embora esta patologia, se possa dividir em dois tipos, afectando vários órgãos e apresentando por isso, repercussões a nível sistémico, decidiu-se apenas por uma perspectiva específica sobre o estudo da SS primária e das suas implicações orais para que este trabalho, tenha o maior valor científico possível numa área específica, a Medicina Dentária. (Leung et al. 2007).

Os objectivos específicos deste trabalho científico assentam no desenvolvimento dos seguintes temas: O que é a Síndrome de Sjögren (SS)? Considerações Históricas. Quais são as suas formas de apresentação? Quais são os registos existentes a nível epidemiológico? Qual é a sua etiologia? Qual é a sua patogénese? Quais são as suas manifestações clínicas? Quais são os seus critérios de diagnóstico? Existem patologias associadas? Qual é a sua imunopatologia? Como fazer a prevenção dos sintomas na cavidade oral? Quais são as manifestações clínicas da (SS) e impacto na cavidade oral

dos pacientes? Como efectuar uma reabilitação oral neste tipo de pacientes? Qual é o prognóstico desta patologia? Que tratamentos existem?

Na fase inicial do estudo, decidiu-se elaborar a partir da pesquisa de inúmeros artigos científicos, um índice para a monografia, para criar a partir dele o desenho e a metodologia, com que se ia seguir e direccionar a pesquisa.

Mediante este índice, dividiu-se por temas e capítulos todas as áreas gerais que se pretendem focar na monografia e assim, dividiram-se os artigos científicos e outras fontes de informação, consoante os seus conteúdos nas zonas que o índice agrupa; a partir daí, decidiu-se abordar cada temática, consoante a ordem que foi dada aos temas a discutir.

A pesquisa bibliográfica compreendeu os meses de Agosto de 2009 e Novembro de 2009 e teve como principal objectivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre o tema. Recorreu-se a motores de busca na internet como a PubMed e o Google Scholar, e em bibliotecas como a da Universidade Fernando Pessoa e a da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

Com este trabalho, alcançou-se uma maior compreensão do tema em estudo e também se alargaram horizontes para eventuais futuras pesquisas dado ser um tema de tão vasto carácter investigacional.

II - Desenvolvimento

1 – Síndrome de Sjögren

“A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença auto-imune comum das glândulas exócrinas, levando a olhos secos (queratoconjuntivite seca), (QS) e a boca seca (xerostomia). A razão para o envolvimento específico destes órgãos não é conhecida. A SS é também caracterizada por uma predominância em mulheres em idade madura.” (Laine et al. 2007).

É uma desordem auto-imune crónica que afecta as glândulas exócrinas através de uma infiltração linfocitária. (Tanigushi et al. 2008).

O infiltrado plasmático e linfocitário progressivo, com produção de anticorpos do próprio indivíduo contra o seu eu, nas glândulas salivares e lacrimais, leva à xerostomia e a QS. (Anaya et al. 2006).

É uma desordem crónica que provoca uma produção insuficiente de lágrimas e saliva. (Kwon et al. 2006).

Esta doença auto-imune de progressão lenta, pode apresentar manifestações alargadas a vários sistemas de órgãos e afecta, predominantemente, mulheres de meia-idade. (Kassan et al. 2004).

i.i – Considerações Históricas

O primeiro relato da SS foi feito por Johann Mikulicz em 1892, sendo que este publicou o caso clínico de um indivíduo de 42 anos que apresentava um aumento difuso das glândulas lacrimais e parótidas associado a um infiltrado de células redondas e pequenas. (Mikulicz 1892 cit in Paúl et al. 2008). A designação Síndrome de Mikulicz deixou de ser usada pois referia-se a variadíssimas causas de aumento glandular. (Daniels et al. 1992 cit in Paúl et al. 2008).

A Síndrome foi descoberta pelo médico Henrik Sjögren que nasceu na cidade de Koping, Suécia, numa família de 5 pessoas, tendo um irmão mais velho e um mais novo. Frequentou o instituto Karolinska em Estocolmo, terminando a licenciatura de Medicina no ano de 1927. (Rehman et al. 2003).

Foi na Universidade que conheceu a sua futura esposa, Maria Hellgren, tendo casado em Paris. (Rehman et al. 2003).

Sjögren era ambicioso, e por influência do seu sogro, que era um famoso oftalmologista, tornou-se professor na área da oftalmologia e depois continuou a sua formação, tendo como mentor o professor Albin Dalen. (Rehman et al. 2003).

No seu terceiro ano de internato, em Janeiro de 1930, foi confrontado com um caso de uma paciente de 49 anos, que apresentava uma história clínica de 6 anos de reumatismo crónico, com múltipla sintomatologia associada, em que a mais frequente se traduzia por:

“Incapacidade de derramar lágrimas ao chorar, e mais tarde, desenvolveu secura de boca e tinha problemas em engolir comida sem líquidos. Não conseguia dissolver um torrão de açúcar na boca.” (Rehman et al. 2003).

Este, na altura, apenas registou uma avaliação minuciosa desta situação tão peculiar. Após ter finalizado o internato de oftalmologia, Sjögren mudou-se para o hospital da cidade de Sabbatsbert e aí surgiram-lhe outras pacientes com histórias clínicas muito semelhantes, apresentando os mesmos tipos de sintomatologia, sempre em mulheres com idades compreendidas entre os 29 e os 72 anos. (Rehman et al. 2003).

Sjögren, efectuou detalhadas histórias clínicas recorrendo a exames oculares e histológicos, e mais tarde apresentou os resultados das suas observações, das 19 pacientes, na sua tese de doutoramento; na altura, o seu arguente, o professor de patologia Folke Henshen, considerou que o trabalho de Sjögren não era significativamente válido e deu-lhe uma nota média, muito abaixo do esperado, o que o impediu de conseguir o título de “Docenti” um pré-requisito a obter numa carreira académica. (Rehman et al. 2003).

Anteriormente, também outros clínicos, já tinham referido em pacientes semelhantes a presença de sintomas articulares e oculares; Como tal, Sjögren, recorreu a corantes como o azul-de-metileno e a fluoresceína para comprovar alterações oculares específicas como as ulcerações da córnea. (Rehman et al. 2003).

Em 1936, tornou-se chefe do serviço de oftalmologia do hospital de Jonkoping, e aí permaneceu até se reformar em 1967. (Rehman et al. 2003).

Por volta de 1940 a síndrome começou a ser referida na literatura e a sua tese foi traduzida para inglês em 1943. (Rehman et al. 2003).

Sjögren continuou a realizar publicações na sua área de interesse até que começou a ser reconhecido mundialmente e foi premiado como membro honorário de diversas sociedades médicas. (Rehman et al. 2003).

Em 1953, Morgan e Castleman apresentaram um caso de uma paciente com SS numa conferência de clínicos e suscitaram de novo o interesse por esta condição. Mas foi em 1956 que Block e colegas reconheceram a forma florida da SS. (Paúl et al. 2008).

Em 1965, Sjögren, conseguiu finalmente concretizar o seu sonho de ser professor catedrático, sendo-lhe concedido o título pela Universidade de Gotenburgo e depois pelo próprio governo sueco. (Rehman et al. 2003).

Os últimos 20 anos da sua vida foram passados na cidade sueca de Lund, perecendo de ataque cardíaco. (Rehman et al. 2003).

Um ano antes da sua morte em 1986, foi nomeado presidente honorário, do primeiro Seminário Internacional da Síndrome de Sjögren. (Rehman et al. 2003).

i. ii– Formas de Apresentação

i. ii. i– Síndrome de Sjögren Primário

“A Síndrome de Sjögren Primária (PSS) é uma doença multisistémica e imunomediada, caracterizada por uma inflamação crónica das glândulas exócrinas (especialmente as salivares e as lacrimais).” (Bowman et al. 2004).

A PSS não ocorre simultaneamente com outras doenças auto-ímmunes como o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e a Artrite Reumatóide (AR), por exemplo. (Ramos-Casals et al. 2004).

i. ii. ii – Síndrome de Sjögren Secundário

“A SSS é uma epitelióse auto-ímmune que se pode desenvolver contra um pano de fundo de doenças do tecido conjuntivo.” (Moutsopoulos et al. 1994 cit in Daridon et al. 2007).

A SSS ocorre simultaneamente com outras doenças auto-ímmunes, nomeadamente reumáticas e/ou do tecido conjuntivo. (Freitas et al. 2004).

A SSS ocorre com o envolvimento de uma ou ambas as glândulas exócrinas em associação com outras patologias auto-ímmunes do tecido conjuntivo, como o LES e a AR. (Alpöz et al. 2008).

i. iii – Epidemiologia

As únicas referências encontradas sobre estudos epidemiológicos no que respeita ao impacto desta patologia na população, referem-se a países como os Estados Unidos da América e à prevalência estimada na população mundial.

“A SS afecta 1 a 4 milhões de pessoas de pessoas nos Estados Unidos da América e 90% dos pacientes são mulheres, o pico de incidência encontra-se entre os 50 e os 60 anos.” (Venables 2004 cit in Hsu, Dickson 2006).

“Estima-se que ocorre em 0,5% da população norte-americana.” (Junior et al. 2005).

“Esta doença afecta 1% da população mundial (1:100).” (Mathews et al. 2007).

“É mais frequentemente encontrada em mulheres de meia-idade do que em homens, num rácio de 9:1.” (Mathews et al. 2007).

“A prevalência da SS é estimada em 3 a 4% da população mundial.” (Gomes 2008).

A PSS tem uma prevalência variável entre os 0,2 e os 0,5% na população mundial. (Cruvinel et al. 2008).

A prevalência da PSS é de 0,6% na população mundial e o rácio entre sexos é de 9:1, sendo o feminino o mais prevalente. (Bave et al. 2005).

Mais recentemente, Delaleu e colegas, determinaram que a SS tem uma taxa de afectação mundial de 0,3 a 0,6%. (Delaleu et al. 2004 cit in Delaleu et al. 2008).

i. iv – Etiologia

A etiologia desta síndrome ainda não está elucidada, mas pensa-se ser multifactorial. (Sankar et al. 2004).

Apesar dos esforços no sentido de descortinar se a origem da doença parte de influências genéticas, ambientais ou imunológicas, esta, ainda permanece um mistério. (Nguyen et al. 2009).

“A etiologia é aparentemente diferente do LES, e parece envolver componentes genéticos, imunológicos, hormonais e virais.” (Mathews et al. 2008).

A existência de outras doenças auto-imunes em familiares de pacientes com PSS suporta uma componente genética na origem desta doença. (Anaya et al. 2006).

“O exacto mecanismo de auto imunidade presente na SS é desconhecido, e pensam-se que diversos processos estão envolvidos (...). Actualmente não há evidência de um gatilho específico ou da presença de genes específicos que possam delinear o estabelecimento da SS. No entanto, já uma forte evidência a envolver a auto imunidade da SS com a reduzida estimulação neural das glândulas salivares.” (Mathews et al. 2008).

Existem estudos que afirmam que a vacinação prévia para a hepatite B em pacientes que mais tarde manifestam a SS, pode ser um elemento despoletador da doença. (Toussirot et al. 2000 cit in Luz, K. Souza, D. Cioconelli, R. 2007).

Outros factores ambientais podem estar implicados, como o vírus HTLV-1 e o da hepatite C; a possibilidade dos vírus terem um papel na patogénese da SS ainda está a ser investigada. (Herrera-Esparza et al. 2008).

Pacientes com doenças sistémicas auto-imunes, especialmente AR, LES e dermatomiosite, podem também preencher os critérios de diagnóstico para a SS, o que se pode traduzir na existência de mecanismos etiopatogénicos semelhantes presentes nas diferentes desordens sistémicas auto-imunes. (Bave et al. 2005).

As hormonas também representam um importante papel na etiologia desta doença:

“ A razão para a predominância entre as mulheres é desconhecida. Normalmente, os estrogénios, têm sido considerados como contributivos para a auto-imunidade, enquanto, os androgénios são supostamente protectores. A maior parte das pacientes com SS contraem a doença entre os 40 e os 50 anos, durante a menopausa, o que é difícil de reconciliar com o geral paradigma dos estrogénios favorecerem a auto imunidade. Apesar disso, foi hipotizado que a predisposição feminina para a SS e a idade madura em que ocorre a doença, pode ser explicada pela deficiência de androgénios desenvolvida entre os 40 e os 60 anos, durante a menopausa e a andropausa.” (Laine et al. 2007).

Alguns estudos apontam que os níveis de androgénio em pacientes com SS são muito inferiores aos dos indivíduos saudáveis, compreendidos na mesma faixa etária. (Laine et al. 2007).

Os androgénios são hormonas moduladoras da anatomofisiologia da glândula lacrimal humana. (Baudoin et al. 2001 cit in Duarte et al. 2007).

A deficiência de androgénios promove um ambiente pro-inflamatório na superfície ocular; sabe-se que existem níveis específicos de androgénios necessários para manter as funções secretórias e anti-inflamatórias de todo o sistema da superfície ocular, incluindo a glândula lacrimal. (Smith et al. 2005 cit in Duarte et al. 2007).

A importância dos níveis de androgénios adequados, em associação com o equilíbrio dos androgénios/estrogénios torna-se cada vez mais evidente na manutenção da saúde e integridade da superfície ocular e do filme lacrimal. (Smith et al. 2005 cit in Duarte et al. 2007).

A prevalência feminina desta doença, evidencia factores sexuais predisponentes. Os níveis baixos de estrogénios, são considerados um contributo para a auto-imunidade, enquanto, os androgénios têm características protectoras. Como a SS, ocorre maioritariamente na altura da menopausa e esta caracteriza-se por um decréscimo na produção de estrogénios, sugere-se que o aumento do risco é devido a uma mudança no rácio androgénio/estrogénio. (Nikolov, Illei 2009).

O papel fulcral da deficiência de estrogénios na clivagem de auto-antígenos e no aumento da apoptose das células epiteliais prova, pelo menos em parte, a origem auto-imune desta exocrinopatia. (Patto 2008).

A outra fonte de androgénios é o córtex das glândulas supra-renais, que produz dehidroepiandrosterona (DHEA) e o seu metabolito o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S). As concentrações desta hormona atingem o seu pico na idade adulta e começam a decrescer com o avançar da idade, estando 40 a 50% mais baixa em pacientes com SS. (Vatysdottir et al. 2001 cit in Nikolov, Illei 2009).

i. v – Patogénese

A etiologia e os mecanismos patogénicos desta enfermidade continuam por esclarecer. Estudos recentes, revelam que auto-anticorpos específicos que estão presentes numa grande percentagem de afectados pela doença, podem conter importantes informações sobre as circunstâncias que iniciam e propagam os danos tecidulares decorrentes da SS. (Rosen, Casciola-Rosen 2004).

A SS provoca uma agressão auto-imune contra os epitélios dos órgãos envolvidos que se traduz por uma infiltração linfocitária nos tecidos. (Patto 2008).

A imunidade mediada por células, representa um papel importante, na SS, pois é esta que leva à apoptose das células ductais acinares e tubulares e é responsável pelos danos ao tecido glandular, principalmente por meio de linfócitos T. (Scagliusi et al. 2006).

Experiências em ratinhos demonstraram que, as mudanças patológicas que ocorrem na SS, são consequência de uma homeostase alterada: a actividade proteolítica aberrante, a apoptose elevada, e a expressão genética hiporregulada, são recorrentes. Esta alteração homeostática, pode ser uma hipótese para explicar o porquê da reactividade das células T que atacam o tecido glandular salivar. (Robinson et al. 1996 cit in Nguyen et al. 2009).

Este modelo de patogénese defende que os indivíduos geneticamente susceptíveis, têm inicialmente uma falha na tolerância imunitária que cria células primárias auto-activas, que se propagam mediante uma resposta auto-imune; envolve uma variedade de mecanismos que incluem a activação de linfócitos T e B, produção de anticorpos, activação do sistema de complemento, deposição de imunocomplexos e infiltração leucocitária nos órgãos-alvo. (Shirota, Illei, Nikolov 2008).

O modelo mais aceite para explicar a patogénese da SS, é o que defende que em indivíduos geneticamente predispostos, vários factores ambientais como infecções virais levam a uma activação de células epiteliais e a uma resposta inflamatória com características de auto imunidade sistémica. (Nikolov, Illei 2009).

i. v. i – Glândula Salivar

Histologia e Estrutura

As glândulas salivares são um grupo de glândulas exócrinas localizadas na boca que produzem secreções para a cavidade oral, formando a saliva. (Barcellos et al. 2005).

Cada glândula salivar é formada por elementos parenquimatosos revestidos por tecido conjuntivo. O parênquima é formado por ácinos e um sistema de ductos. O tecido conjuntivo, forma o estroma glandular, que possui uma cápsula e septos conjuntivos que dividem grupos de ácinos e ductos em lobos e lóbulos. O estroma é o suporte para o parênquima, e contém os vasos sanguíneos e linfáticos. (Barcellos et al. 2005).

O sistema glandular salivar compreende uma rede de glândulas e ductos secretores *major* e *minor* que asseguram a humedificação e lubrificação da cavidade oral e do tracto aerodigestivo superior; estas também dissolvem os alimentos e ajudam no início da digestão. (Chiesa 2008).

Numa avaliação histológica das glândulas salivares de pacientes com SS, estas apresentam um infiltrado de células mononucleares, atrofia acinar e epitelial, e nos estádios terminais, fibrose, que, em conjunto, leva a uma função glandular defeituosa. (Ek et al. 2006).

Alterações inflamatórias e degenerativas foram encontradas nas glândulas salivares de pacientes com PSS. (Reksten et al. 2009).

Parênquima Glandular

O parênquima glandular é constituído por ácinos e por um sistema de ductos: intercalares, estriados e excretorios. Os ductos intercalares são os menores ductos do sistema e mais próximos dos ácinos. Aos ductos intercalares seguem-se ductos maiores, os estriados e esses, organizam-se em ductos progressivamente de maior calibre, os excretorios. Os ácinos podem ser constituídos por células serosas, mucosas, ou por ambas ao mesmo tempo. As células serosas são piramidais, com núcleo esférico, e as células mucosas possuem núcleos achatados e basais. (Barcellos et al. 2005).

Major:

90% da saliva é produzida pelas glândulas salivares *major*, sendo a restante produzida pelas glândulas salivares da mucosa oral e farínge. As parótidas são glândulas serosas, produtoras de cerca de 50% da saliva; a sua secreção é muito mais rica em água do que a das outras glândulas. Lesões da parótida têm como consequência uma saliva muito mais espessa e viscosa. (Feio, Sapeta 2005).

“As glândulas parótidas secretam uma substância fina e serosa que tem características aquosas e que contém uma grande quantidade de proteínas antibacterianas e outros componentes que servem para remineralizar os dentes.” (Mathews et al. 2008).

As glândulas sub-maxilares produzem uma saliva mista, serosa mas também mucosa. (Feio, Sapeta 2005).

As glândulas sub-linguais são mistas mas, com uma secreção predominantemente mucosa, contribuindo, com uma pequena percentagem, para a totalidade da secreção salivar. (Feio, Sapeta 2005).

“As glândulas sublinguais, secretam um fluido viscoso contendo mucina, que tem um papel importante na lubrificação da garganta e da boca, enquanto a mistura de saliva mucosa e serosa é produzida pela glândula submandibular.” (Mathews et al. 2008).

Minor:

“As glândulas salivares *minor* estão localizadas por toda a mucosa oral e palato e contribuem para o restante poder secretório. A glândula *minor* do palato, é a que tem a mais baixa taxa de secreção salivar. O palato e a mucosa labial superior são as áreas que estão cobertas com a menor quantidade de saliva. O palato contém a menor quantidade de glândulas salivares *minor* e é a área sujeita a menor evaporação.” (Mathews et al. 2008).

As glândulas salivares labiais de pacientes com SS apresentam mudanças dramáticas na lâmina basal dos ductos acinares, incluindo a perda de componentes individuais e desorganização estrutural. (Molina et al. 2006 cit in Kwon et al. 2006).

Mecanismos de Secreção Salivar

Os mecanismos de secreção salivar são bem conhecidos. Tudo se inicia com a ligação de um neurotransmissor do Sistema Nervoso Parassimpático (SNP), à superfície celular acinar aonde se localizam os receptores muscarínicos, que uma vez activos, levam à produção da saliva pela glândula salivar. (Dawson et al. 2004).

O maior estímulo para a produção de saliva é o neurotransmissor acetilcolina, mediante receptores muscarínicos tipo 3, sendo estes os responsáveis pela produção salivar. (Nikolov, Illei 2009).

Nos indivíduos com SS, o aporte diminuto de saliva à cavidade oral, pode dever-se à destruição ductal e/ou acinar das glândulas salivares, à degeneração nervosa, ou mesmo à inibição da transmissão nervosa. (Rojas et al. 2002, cit in Margaix-Muñoz et al. 2009).

Durante o caminho que a acetilcolina efectua da extremidade do axónio, até chegar ao receptor muscarínico da célula acinar, ela corre o risco de ser degradada por colinesterases, situação esta, que também pode explicar a severa hipofunção glandular nos pacientes com SS, pois estes apresentam elevados níveis de colinesterases. (Dawson et al. 2004).

Existem informações recentes, que sugerem que a hipofunção glandular na SS, também pode resultar da inibição imunomediada do processo secretor salivar, e não da destruição das células glandulares salivares. (Dawson, Fox, Smith 2006).

As metaloproteinases, que têm como função a remodelação tecidual da matriz celular num indivíduo normal, num indivíduo com doença auto-imune, encontram-se desreguladas, e também aumentam os danos às células acinares das glândulas salivares, nos pacientes com SS. (Pérez et al. 2005).

A presença de auto-anticorpos, contra os receptores muscarínicos da acetilcolina, pode sugerir, igualmente, uma ligação entre a auto-imunidade e a disfunção exócrina. (Nikolov, Illei 2009).

i. v. i. i. – A Saliva

“A saliva é a maior protectora dos tecidos e órgãos da cavidade oral.” (Lopes et al. 2008).

A saliva é um líquido incolor, transparente, insípido, de escassa viscosidade, composto por 99,5% de água e com um pH de 5,97 (em crianças de 7,32). (Sreebny et al. 1987, Geigy 1965, Mason et al. 1975 cit in Gallardo 2008).

“Um adulto saudável produz uma média de 1,5 litros de saliva a cada 24 horas ou 0,4ml de saliva por minuto.” (Mathews et al. 2008).

“(…) Entre refeições, a produção salivar desce para 15ml/h, em crianças para 4ml/h.” (Sreebny et al. 1987, Geigy 1965, Mason et al. 1975 cit in Gallardo 2008).

“A saliva tem um papel crítico na preservação da saúde da orofaringe.” (Turner et al. 2007).

“A saliva tem um papel essencial e numerosas funções na boca, como proteger e preservar a cavidade oral. É composta por proteínas, glicoproteínas, enzimas, electrólitos e pequenas moléculas orgânicas, numa secreção que é capaz de manter a homeostase oral. 90% da saliva secretada é produzida e secretada pelas células acinares dos três tipos de glândulas salivares existentes: parótida, sublingual e submandibular.” (Mathews et al. 2008).

“A sua principal função prende-se com a protecção contra agentes externos à mucosa oral e das peças dentárias.” (Grade et al. 1985 cit in Gallardo 2008).

A saliva dá entrada na cavidade oral em diversas áreas e as diferentes secreções de cada um dos tipos de glândulas presentes são misturadas. (Dawes 2008).

A saliva tem inúmeras funções, entre elas: capacidade tampão, o que se traduz num reservatório de iões que ajuda a remineralização dos dentes; actividade antimicrobiana, pela acção da IgA, lisozima, lactoferrina, e mieloperoxidase; acção de aglutinação pela IgA, daí o “clearance” bacteriano; formação da película aderida; iniciação da digestão mediante a α -amilase, promovendo um solvente e agindo como um meio aonde os

aromas dos alimentos são apresentados às papilas gustativas; um meio de humidificar/lubrificar os alimentos secos para auxiliar a deglutição. Todas estas funções protegem largamente o ambiente oral. (Whelton 2004 cit in DePaola 2008).

A quantidade de secreção em adultos saudáveis, não apresenta variações consoante a idade ou o sexo, mas, observam-se variações mediante o ritmo circadiano e pós-prandial, como o tipo de alimentos ingeridos, o momento do ciclo menstrual, a gravidez e a menopausa. As glândulas salivares têm dupla inervação do sistema nervoso autónomo. A viscosidade da saliva, varia em função da estimulação simpática ou parassimpática. (Grade et al. 1985 cit in Gallardo 2008).

No quadro abaixo, encontram-se descritas as funções da saliva com os componentes responsáveis associados:

Funções	Componentes
Lubrificação	Mucinas, Glicoproteínas Ricas em Prolina, Água
Ação Antimicrobiana	Lisozima, Lactoferrina, Lactoperóxidos, Mucinas, Cistinas, Histatinas, Imunoglobulinas (Ig), Glicoproteínas Ricas em Prolina, IgA
Manutenção da Integridade da Mucosa	Mucinas, Electrólitos, Água
Limpeza	Água
Capacidade Tampão e Remineralização	Bicarbonato, Fosfato, Cálcio, Estaterinas, Proteínas Aniónicas Ricas em Prolina, Flúor
Preparação dos Alimentos Para a Deglutição	Água, Mucinas

Digestão	Amilase, Lipase, Ribonucleases, Proteases, Água, Mucinas
Sabor	Água, Gustina
Fonação	Água, Mucina

(Puy 2006).

Há alterações na composição salivar nos indivíduos com SS. (Pedersen et al. 2005 cit in Stewart et al. 2008).

Estes têm uma saliva espumosa e viscosa. (Freitas et al. 2004).

A fibronectina, uma proteína que está presente nas células glandulares normais, devido ao seu grande tamanho, não consegue ultrapassar a barreira acinar. Nos pacientes com SS, a saliva apresenta uma alta concentração de fibronectina, o que está associado ao grau de severidade da doença, pois a actividade proteolítica dos linfócitos infiltrantes, destrói as células glandulares e permite que a fibronectina passe para a saliva. (Silvestre et al. 2009).

Os pacientes com SS também apresentam uma tensão superficial da saliva aumentada em relação aos pacientes normais. (Hilditch et al. 2008).

Embora a saliva seja 95% água, contém na sua composição fosfolípidos que actuam como surfactantes biológicos para manter a tensão superficial mais baixa que a da água. Nos pacientes com SS, a diminuição do fluxo salivar, e também uma redução das propriedades surfactantes existentes leva a um aumento da tensão superficial salivar. (Hilditch et al. 2008).

i. v. i. ii – Flora Microbiota da Cavidade Oral

Estima-se que a cavidade oral contém quase metade das bactérias comensais do corpo humano, aproximadamente 6 biliões. Em determinadas condições, alguns destes microrganismos, podem tornar-se espécies oportunistas dando origem a infecções locais ou sistémicas. Sendo do conhecimento geral que o ecossistema oral microbiota é altamente dinâmico, a cavidade oral enfrenta um desafio constante a infecções oportunistas e a variadas complicações orais decorrentes de doenças ou desordens sistémicas. (Holmgren et al. 1994 cit in Jin et al. 2003).

“O número estimado de espécies bacterianas que infectam a cavidade oral humana, está estimado entre 400 a 800.” (Kazor et al. 2003 cit in Haraszthy et al. 2007).

A modificação da quantidade salivar trás modificações à mucosa oral, dificultando a fala, a deglutição, aumentando o número de lesões cariosas, e a probabilidade de desenvolvimento de periodontite: tal deve-se à acção imunológica diminuída e ao efeito tampão reduzido, que favorecem o desequilíbrio da flora microbiota. (Jorkjend et al. 2003 cit in Lima et al. 2005).

Nos pacientes com SS, com a diminuição do fluxo salivar, ocorre uma mudança na flora microbiota oral. Em investigações recentes na cavidade oral de pacientes com PSS registou-se em 85% dos casos um aumento marcado de bactérias como *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermédia* e *Prevotella nigrescens*. (Leung, Leung, Mc Millian 2007).

Análises microbiológicas de diferentes locais na cavidade oral de afectados por PSS, revelaram as seguintes resultados: na placa subgêngival observam-se *S.mutans*, *Lactobacillus spp.* e *Cândida albicans*; na mucosa e língua há um aumento de *Cândida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus enterics* e *Enterococcus*. No fluido crevicular, foram encontradas *Fusobacterim nucleatum*, *Prevotella interedia* e *Prevotella nigrescens*. (Leung, Leung, Mc Millian 2007).

i. v. ii – Glândula Lacrimal

O ecossistema da superfície ocular, depende de um pestanejar normal, de uma produção normal de lágrima e de uma córnea e uma conjuntiva consistentes. As lágrimas têm propriedades mecânicas, lubrificantes e antimicrobianas. (Quinto et al. 2008).

“As lágrimas têm uma importância significativa na estabilidade do epitélio da córnea e da conjuntiva devido à interdependência entre as várias estruturas que fazem parte da superfície ocular.” (Quinto et al. 2008).

“A necessidade da córnea de glucose, aminoácidos e electrólitos, é fornecida pelo humor aquoso e por factores de crescimento, vitaminas e neuropéptidos secretados pelas glândulas lacrimais que suportam a migração, proliferação e diferenciação do epitélio ocular.” (Quinto et al. 2008).

A superfície ocular é considerada como uma unidade morfo-funcional que contém o filme lacrimal, a córnea, o limbus, a conjuntiva, a junção mucoepidémica e as glândulas lacrimais acessórias, as glândulas meibomianas, as glândulas lacrimais principais e o plexo nervoso. (Stern et al. 1998 e Rolando et al. 2001 cit in Villani et al. 2007).

Durante muitos anos, a QS, foi explicada como sendo resultado de uma secreção diminuta dos componentes aquosos das lágrimas; actualmente, sabe-se que a densidade diminuída da superfície epitelial das células de pacientes com SS está ligada à destruição da superfície da córnea, devido à secura ocular. (Villani et al. 2007).

Nos indivíduos com olho seco, ocorre um processo inflamatório que atinge a superfície ocular e glândulas lacrimais, influenciado por citocinas e mediado por receptores. (Baudoin et al. 1997 cit in Pinheiro et al. 2007).

Ao nível desta glândula, também as células basais epiteliais e as células estromais anteriores e posteriores, têm uma densidade aumentada. As mudanças celulares ao nível estromal podem ser interpretadas não só como resultado do processo inflamatório que compreende a superfície ocular, mas também devido a um aumento sincronizado da apoptose ao nível estromal, na actividade proteolítica e nos estímulos proliferantes. (Villani et al. 2007).

A capacidade dos esteróides e dos agentes imunomoduladores em melhorar a condição de olhos secos (moderados a severos) dá suporte à hipótese, que um grande processo inflamatório contribui para o ciclo vicioso de sinais e sintomas que estão presentes nestes pacientes. (Marsh et al. 1999, Stevenson et al. 2000 cit in Pinheiro et al. 2007).

As mucinas são glicoproteínas de alto peso moleculares (2 000 a 40 000 kDa) existentes nas lágrimas. (Gypson et al. 2004 cit in Labbé et al. 2007).

As mucinas também constituem um factor importante na constituição da lágrima pré-ocular e da superfície ocular. O filme lacrimal é descrito como um gel mucino/aquoso que diminui em densidade relativamente à camada lipídica. As mucinas interpretam um papel importante na retenção de água e de outros componentes dos fluidos lacrimais na superfície ocular, mantendo assim, tanto a lubrificação, como uma barreira epitelial saudável. (Caffery et al. 2008).

Existem relatos de alterações genéticas com consequência na expressão das mucinas constituintes do filme lacrimal, que levam a situações de olho seco. (Caffery et al. 2008).

Recentemente, Caffery e colegas descobriram que a mucina (MUC16) produz um excesso de muco na superfície ocular de pacientes com SS; este muco organiza-se em agregados que ficam aderidos à córnea e à conjuntiva do olho. (Pflugfelder et al. 1990 cit in Caffery et al. 2008).

As mucinas secretadas pelas células mucosas da conjuntiva diminuem a tensão de superfície das lágrimas, formando um gel de alta viscosidade e fixam-se às membranas celulares na camada mucosa do filme lacrimal. Das mucinas, há que referir: MUC5AC que é secretada pelas células mucosas, e outras mucinas solúveis como a MUC2 ou MUC7 que são secretadas pela glândula lacrimal. As mucinas das membranas MUC1, MUC4, e MUC16 podem ser encontradas nos epitélios da córnea e da conjuntiva. (Gypson et al. 2004 cit in Labbé et al. 2007).

Para além do seu papel na molhabilidade das células da superfície ocular também possuem um papel provável de barreira aos patogénios, especialmente a MUC4, mucina

membranar, o que pode influenciar directamente a inflamação epitelial. (Carraway et al. 2003 cit in Labbé et al. 2007).

A mucina solúvel MUC7, possui igualmente propriedades anti-fúngicas. (Liu et al. 2000 cit in Labbé et al. 2007).

i. v. iii – Imunopatologia

“O modelo de etiopatogenia auto-imune na PSS é baseado na existência de um sistema imune alterado e incapaz de discriminar entre moléculas estrangeiras e moléculas do próprio. Esta resposta auto-imune é anormalmente induzida contra antígenos próprios expressados pelo epitélio de glândulas exócrinas.” (Ramos-Casals, Font 2005).

A imunopatogénese da SS advém de uma anomalia primária causada por factores predisponentes e/ou de agentes infecciosos. (Takei et al. 2005, Hansen et al. 2005 cit in Scagliusi et al. 2006).

Dentro dos vários mecanismos imunológicos que estão na base da resposta inflamatória auto-imune incluem-se:

- “Falha na remoção das células T não competentes ao nível da selecção tímica.
- Expressão aberrante de moléculas de adesão em células glandulares epiteliais, resultando num maior infiltrado de linfócitos nas glândulas.
- Aumento da regulação de HLA-DR.
- Activação policlonal de linfócitos B.
- Secreção de citocinas pro-inflamatórias por linfócitos e células epiteliais.
- Resistência de células T à apoptose.” (Rehman et al. 2003).

Tudo isto se reflecte na secreção diminuída/ausente pelos ácinos das glândulas exócrinas.

“No início, o infiltrado é constituído principalmente por células T activadas, enquanto, nas lesões crónicas tardias predominam as células B. Os macrófagos e as células dendríticas aparecem só nas lesões acentuadas com formação de centro germinal. É interessante salientar que os infiltrados linfocitários se formam à volta das estruturas epiteliais em todos os tecidos afectados. As células epiteliais não são apenas o alvo do sistema imune mas parecem ser os principais condutores de todo o processo imunológico nesta doença. Estas células são activadas e

Síndrome de Sjögren – Impacto na Cavidade Oral dos Pacientes

funcionam como células apresentadoras de auto-antígenos às células T, produzem citocinas e quimocinas necessárias ao recrutamento dos linfócitos T e B, organizando-os em centros germinativos, perpetuando e aumentando a lesão.” (Patto 2008).

i. v. iii. i – Doença Auto-imune

O sistema imunitário é composto por uma rede celular complexa, com imensos componentes integrados. Podem-se citar células e os seus diversos receptores, mediadores secretados, moléculas expressas, vias bioquímicas activadas, entre outros que, em conjunto e em diversos locais anatómicos, ajudam o organismo a interagir com os diferentes estímulos antigénicos. (Lippolis et al. 2008 cit in Cruvinel et al. 2008).

Geralmente, a resposta imunológica inicia-se mediante a interacção dos antígenos exógenos com células apresentadoras de antígenos, estrategicamente posicionadas e responsáveis pela captação, transporte e processamento antigénico. Depois do seu processamento, os antígenos são apresentados aos componentes da resposta imune específica ou adquirida, que, ao serem activados, desencadeiam uma resposta efectora contra o estímulo antigénico. Muitas vezes, a estratégia de defesa torna-se permanente (memória imunológica), assegurando maior conforto e eficiência do organismo em exposições posteriores. (Janeway et al. 2001 cit in Cruvinel et al. 2008).

A capacidade linfocitária de distinção entre antígenos próprios e não-próprios é denominada tolerância imunológica e é fundamental para evitar o auto-reconhecimento, que ocasionaria respostas auto-ímmunes patológicas. Portanto, linfócitos auto-reactivos que reconhecem antígenos próprios com elevada afinidade sofrem deleção clonal durante a sua maturação. Mesmo sendo este um mecanismo eficiente, algumas células auto-reactivas conseguem atravessar esta barreira, saindo dos órgãos linfóides primários e podendo ser activadas na periferia gerando assim auto-ímmunidade. (Kappler et al. 1987 cit in Cruvinel et al. 2008).

No indivíduo com SS, as citocinas libertadas durante a inflamação crónica são de extrema importância, na medida em que, é desta forma que a inflamação se desenvolve e é sustentada. (Ek et al. 2006).

As citocinas são proteínas que intervêm na resposta inflamatória e controlam o recrutamento de leucócitos aos locais de inflamação, mas em pacientes com SS elas próprias são as causadoras de dano tecidual. (Sfrizo et al. 2006).

A esta activação imunológica crónica e persistente, observada nos indivíduos com SS, soma-se a indução da apoptose celular nas glândulas afectadas. (Manoussakis et al. 2000 cit in Ping et al. 2005).

A expressão anormalmente aumentada de Fas e Fas ligando nas glândulas salivares (moléculas associadas à morte apoptótica) é tida como uma das causas para a atrofia glandular e, conseqüentemente, para a grande diminuição da produção salivar. (Matsumura et al. 2000, Kong et al. 2007 cit in Ping et al. 2005).

Estudos sobre a apoptose mediada por Fas nas glândulas salivares de pacientes com SS, ainda não conseguiram definir se este processo ocorre sozinho, ou se necessita de estímulos adicionais. (Ohlsson et al. 2001 cit in Ping et al. 2005).

“Nas glândulas salivares e lacrimais a doença manifesta-se por infiltrados focais de células mononucleares, este infiltrado contém linfócitos T, B e macrófagos.” (Jonsson et al. 1993 cit in Jonsson, Skartsein. 2008).

“O estabelecimento e manutenção da auto-imunidade, é regulado por mecanismos complexos que incluem a deleção central de células T auto-reactivas e a regulação activa daquelas que escapam à deleção. As células T regulatórias desempenham um papel importante na homeostasia ao suprimir a proliferação e função de linfócitos T efectores assim como de outras células imunitárias.” (Shwartz et al. 2005 cit in Christodoulou et al. 2008).

Igualmente, a presença de hiperactividade de linfócitos B, levando a uma variedade de auto-anticorpos, é uma característica singular da SS. (Kovács et al. 2005).

i. v. iii. ii – Papel dos Auto-anticorpos

A produção sistémica de auto-anticorpos é uma das marcas distintivas da doença. A susceptibilidade para complexa produção está provavelmente relacionada com a comunicação entre os factores genéticos e o ambiente. (Gottenberg et al. 2004).

“A produção de auto-anticorpos e a hipergamaglobulinemia policlonal indicam que, as anormalidades na imunidade humoral desempenham um papel importante na patogenia desta afecção e o seu diagnóstico é baseado na combinação de vários achados clínicos e laboratoriais.” (Freitas et al. 2004).

Nesta patologia os auto-anticorpos formam-se contra os antígenos Ro/La localizados no citoplasma ou no núcleo das células epiteliais da glândula; a questão é de como é que o sistema imune tem acesso a estas proteínas para produzir anticorpos contra elas? Uma das hipóteses é pelo próprio mecanismo de apoptose; outra através de exossomas nas células epiteliais das glândulas salivares. (Patto 2008).

i. v. iii. iii – Hipóteses Imunológicas

As glândulas salivares são o alvo mais importante na SS devido a uma combinação de factores, incluindo a constante exposição a microrganismos ascendendo da cavidade oral, e a uma necessidade de estimulação por androgénios. (Sullivan et al. 1999 cit in Bredberg et al. 2005).

Um estudo recente descobriu que a enzima caspase-11 está aumentada nos macrófagos e nas células epiteliais apoptóticas; também citoquinas associadas à imunidade inata como a IL-18 estão elevadas nas glândulas salivares, antes do início da doença. (Bulosan et al. 2009 cit in Nikolov, Illei, 2009).

Há relatos de uma forte presença de IL-17 e IL-23 nos infiltrados inflamatórios das glândulas salivares tanto em ratos como em seres humanos; mas no entanto antes da instalação da doença, a IL-17 no soro ainda é mais elevada, o que sugere que as células T-helper (produtoras de citoquinas), podem ser necessárias, mas não suficientes, para o desenvolvimento de uma auto-imunidade sistémica. (Nguyen et al. 2008 cit in Nikolov, Illei, 2009).

Noutros estudos de resposta inflamatória para as glândulas salivares na SS, foi observada a acumulação de células dendríticas associadas a um aumento dos níveis de IL-12. (Wildenberg et al. 2008 cit in Nikolov, Illei, 2009).

Mais recentemente Ishamaru e colegas apontaram um gene específico para a apoptose dependente da deficiência de estrogénio nas glândulas exócrinas, o que pode apontar para a SS como exocrinopatia auto-imune, dependente da idade. (Ishamaru et al. 2008 cit in Nikolov, Illei, 2009).

Ainda no modelo animal do rato, estudos científicos encontraram uma disfunção glandular não associada significativamente a nenhum processo inflamatório, assim como a situação inversa: inflamação glandular sem perda de função. Estes resultados vêm sugerir que a inflamação glandular é um processo independente da disfunção glandular e que este último pode preceder o processo inflamatório. (Nguyen et al. 2007 cit in Nikolov, Illei, 2009).

2 – Manifestações Clínicas da Síndrome de Sjögren

A evolução da SS para uma situação estabelecida, leva, na maioria dos doentes, mais de uma década. (Patto 2008).

Ocorre uma tumefacção difusa e irregular das glândulas salivares *major*, geralmente bilateral, indolor ou pouco dolorosa, de ocorrência intermitente ou persistente. (Alencar et al. 2007).

O sintoma oral mais evidente é a xerostomia com secura nos lábios, língua e faringe e como consequência disso, dificuldade em falar, engolir e digerir os alimentos devido à sensação dolorosa e de ardência. (Freitas et al. 2004).

As manifestações oculares da síndrome são variadas e todas estão relacionadas com o decréscimo da secreção lacrimal e diminuição gradual do componente aquoso do filme lacrimal, em função da destruição das glândulas lacrimais principais e acessórias. (Feldberg et al. 2006, Daniels et al. 1995, Nikiwashi-Dantas et al. 2000 cit in Barboza et al. 2008).

Sintomas oculares, como sensação de corpo estranho, ardor, prurido e vermelhão são normais nos estádios iniciais da patologia. (Jonsson et al. 2002 cit in Felberg et al. 2008).

Como consequência da ausência de lubrificação, as córneas dos pacientes com SS estão expostas ao desenvolvimento de defeitos epiteliais crónicos, fraca vascularização, úlceras estéreis ou infectadas. A perfuração ocular pode acontecer nas situações mais graves e aí, pode haver perda da integridade ocular e cegueira irreversível. (Rehman et al. 2003, Feldberg et al. 2006, cit in Felberg et al. 2008).

Nos casos mais graves surge uma crosta na região periocular, a visão torna-se turva e há uma dor contínua. A intensidade dolorosa está exacerbada durante a manhã, continuando durante o dia. (Fox et al. 1998, Neville et al. 1998 cit in Freitas et al. 2004).

A fadiga extrema, mialgias, artralgias e stress, são comuns. (Barendt et al. 1998 cit in Stewart et al. 2008).

Os pacientes podem não apresentar sintomas até se queixarem de limitações importantes nas suas actividades diárias, com a piora da qualidade de vida. (Barboza et al. 2008).

“A fadiga debilitante e a sonolência durante o dia são queixas comuns em pacientes com PSS.” (Hilditch 2008).

Muitos doentes apresentam índices de qualidade de vida péssimos. (Patto 2008).

A importância do comprometimento epitelial é tão grande, que levou a que alguns autores sugerissem a mudança de nome da SS para «Epitelite Auto-imune». (Patto 2008).

i. i – Critérios de Diagnóstico

“Os sintomas mais comuns da SS são o extremo cansaço, em conjunto com secura ocular (QS) e boca seca (xerostomia).” (Mathews et al. 2007).

“Os Médicos Dentistas são muitas vezes os primeiros médicos a detectarem os sintomas da SS.” (Mathews et al. 2007).

O diagnóstico correcto do quadro clínico, é crucial não só para atenuar os sintomas do paciente, mas também para um acompanhamento clínico das suas complicações, já que estas acontecem tardiamente, no curso da doença. (Liquidato e Filho 2005).

Até recentemente, não existia um consenso internacional sobre os parâmetros de diagnóstico da SS, recorrendo-se a dois tipos de critérios:

“1) Critérios de *San Francisco* para o diagnóstico da SS primária e da SS secundária (1994):

-SS primária

a) Biopsia da glândula salivar *minor* evidenciando sialoadenite focal com infiltração linfocitária com mais de 1 “focus”/4 mm² ou lesão benigna linfo-epitelial localizada numa glândula salivar *major*.

b) Diagnóstico de QS - uso do teste de Rosa Bengala demonstrando comprometimento córneo-conjuntival e - redução do menisco lacrimal ou do tempo de ruptura do filme lacrimal ou - teste de Schirmer I (sem anestésico) menor ou igual a 5 mm em 5 minutos.

-SS secundária

a) Presença de artrite reumatóide ou outra doença do tecido conjuntivo.

b) Pelo menos um dos itens descritos para o diagnóstico da SS primária.

Possível SS: pelo menos um dos itens descritos para o diagnóstico da SS primária e uma das doenças a seguir: infiltrado linfocitário pulmonar, nefrite intersticial púrpura, hepatite crónica (sem cirrose ou infecção), neuropatia periférica e hipergamaglobulinemia.” (Daniels et al. 1994 cit in Feldberg, Dantas 2006).

“2) Critérios de *San Diego* para o diagnóstico da SS (1986):

- a) Evidência objectiva de QS, documentada com coloração por Rosa Bengala ou fluoresceína.
- b) Evidência objectiva da diminuição do fluxo salivar.
- c) Biopsia de glândula salivar menor, contendo pelo menos 4 lóbulos e com presença de pelo menos 2 "foci"/4 mm².
- d) Presença de doença auto-imune sistémica comprovada por auto-anticorpos séricos como FR, FAN, SS-A e SS-B.

SS: quando os quatro itens são encontrados.

Possível SS: quando três itens estão presentes.

Exclusão: Doenças pré-existentes como linfoma, infecção por HIV, uso de medicações que conhecidamente causam olho seco, sarcoidose, doença enxerto *versus* hospedeiro.” (Fox et al. 1986 cit in Feldberg, Dantas 2006).

Actualmente, são usados critérios de diagnóstico Europeus em que o diagnóstico da SS requer a presença de sinais, sintomas e testes laboratoriais:

“3) Critérios europeus modificados pelo Grupo de Consenso Americano-Europeu (2002):

1. Sintomas oculares

Pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo:

- a) Tem problemas oculares diários e persistentes, relacionados a quadro de olho seco há mais de três meses?
- b) Tem sensação de areia ou ardor ocular?
- c) Usa colírios lubrificantes mais de três vezes ao dia?

2. Sintomas orais

Pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo:

Síndrome de Sjögren – Impacto na Cavidade Oral dos Pacientes

- a) Tem sensação de boca seca há mais de três meses?
- b) Apresenta edema recorrente ou persistente das glândulas salivares, na idade adulta?
- c) Sente necessidade de ingerir líquidos para ajudar na deglutição de alimentos sólidos?

3. Sinais oculares

Evidência de modo objectivo do comprometimento ocular, quando pelo menos um dos dois testes abaixo é positivo.

- a) Teste de Schirmer (≤ 5 mm em 5 minutos).
- b) Rosa Bengala (≥ 4 pontos na escala de Bijsterveld).

4. Achados histopatológicos

Aglomerção de pelo menos 50 células mononucleares numa biópsia de 4 mm² da glândula salivar.

5. Comprometimento da glândula salivar

Evidência de modo objectivo do comprometimento das glândulas salivares, com pelo menos um dos três métodos abaixo.

- a) Cintilografia da glândula salivar.
- b) Sialografia da glândula parótida.
- c) Fluxo salivar sem estímulo reflexo ($\leq 1,5$ ml em 15 minutos).

6. Auto-anticorpos

Presença de pelo menos um dos seguintes auto-anticorpos séricos:

- a) Anticorpos contra os antígenos Ro/SS-A ou La/SS-B.
- b) Anticorpos anti-nucleares.

c) Factor reumatóide (FR).

Crítérios de exclusão: Linfoma pré-existente, SIDA, sarcoidose ou doença do enxerto *versus* hospedeiro.

Provável SS primária: Presença de pelo menos 3 dos 6 itens.

SS primária: Presença de pelo menos 4 dos 6 itens (aceitando como padrão serológico positivo apenas SS-A ou SS-B).

Provável SS secundária: Combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 1 item positivos entre as questões 3, 4 ou 5.

SS secundária: Combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 2 itens positivos entre as questões 3, 4 ou 5.” (Vitali et al. 2002 cit in Feldberg, Dantas 2006).

Este conjunto de critérios adaptado em 2002, pode ser usado pelo reumatologista, médico dentista, oftalmologista, ou outro profissional de saúde que tenha que realizar o diagnóstico.

ii. ii – Exames Complementares de Diagnóstico:

Os exames mais comuns para o diagnóstico do olho seco são: a biomicroscopia, o teste de Schirmer (I, II e basal), o teste de Rosa Bengala, fluoresceína ou lisamina verde, avaliação do tempo de ruptura do filme lacrimal, análise bioquímica do filme lacrimal e citologia de impressão da córnea e da conjuntiva. (Nikiwashi-Dantas et al. 2000 cit in Barboza et al. 2008).

Há provas menos comuns que os clínicos também têm à sua disponibilidade como: citologia conjuntival de impressão, análise do perfil proteico do filme lacrimal, medida da osmolaridade da lágrima, e o teste de cristalização do filme lacrimal. (Bron et al. 2002, Jackson et al. 1999, Kruize et al. 1997, Versura et al. 2004 cit in Feldberg et al. 2008).

No diagnóstico da secura ocular destacam-se os seguintes testes:

Teste de Schirmer

Este teste é utilizado para medir a secreção lacrimal pelas glândulas lacrimais e é realizado com tiras de papel de filtro de 30 mm de comprimento. A tira é colocada na pálpebra inferior com o resto do papel suspenso e passado 5 minutos é medida a zona húmida do papel. Se o comprimento for menor que 5 mm, considera-se a secreção lacrimal diminuta. (Gomes 2008).

Teste de Rosa Bengala

As sequelas da diminuição do fluxo lacrimal são facilmente detectáveis recorrendo à coloração de rosa bengala: uma anilina que permanece no epitélio desvitalizado da córnea e da conjuntiva; através de um exame com uma lâmpada própria, após a colocação do corante, observam-se pontos ou filamentos de queratite. (Gomes 2008).

No diagnóstico de xerostomia e acometimento das glândulas salivares, são usadas:

Sialografia

A sialografia, recorre a substâncias de contraste radiopacas, como o iodolipol ou o iodo, introduzidas através do canal secretor da glândula salivar, para saber se os canais e canalículos salivares estão permeáveis ou se há alguma obstrução por sialólitos (cálculos salivares) ou tumores sólidos. (Fox et al. 1985 cit in Gallardo 2008).

A sialografia, sendo o exame complementar de diagnóstico mais antigo, ainda é uma escolha popular e a presença de sialectasia punctiforme é o resultado mais comum em pacientes com SS. Podem, também, surgir resultados como sialectasia globular, cavitária e destrutiva. (Mandel et al. 1998, Simmons et al. 2000, Kalk et al. 2002 cit in Freitas et al. 2004).

A sialografia, em pacientes com PSS, pode ser comparada com a sialometria para a observação da extensão da destruição glandular salivar existente. (Thanou-Stavraki, James 2008 cit in Mathews et al. 2008).

Sialometria

A sialometria, pode ser feita de duas maneiras:

Ou pelo doseamento da saliva produzida em todas as glândulas salivares, ou pelo doseamento salivar produzido em cada glândula isoladamente. (Sreebny et al. 1998 cit in Pupo et al. 2002).

Na dosagem da totalidade da produção salivar, pode-se determinar o fluxo sem estimulação prévia: o paciente expectora passivamente a saliva acumulada na boca para um tubo colector a cada 2 minutos. A segunda parte do exame é realizada da mesma forma, mas com estimulação prévia, podendo esta ser: mastigatória - parafina, ou gustatória - ácido cítrico. O fluxo salivar é estimado comparando-se o peso dos tubos antes e após a colecta, e convertendo-se mililitros em minutos; são considerados

patológicos os valores inferiores a 0,1 ml/min sem estímulo e 0,5ml/min com estímulo. (Sreebny et al. 1998 cit in Pupo et al. 2002).

A sialometria também pode ser realizada através da colocação de dois rolos de algodão, anteriormente pesados no soalho da boca, na parte interna da gengiva, onde permanecem durante alguns segundos para que então possam ser novamente pesados; a diferença entre os pesos também é convertida em ml/min. (Bagheri et al. 1997 cit in Pupo et al. 2002).

Os pacientes que vão ser submetidos a uma sialometria, devem evitar comer, beber, fumar, mascar pastilhas elásticas e escovar os dentes durante as duas horas anteriores à realização do exame. A saliva deve ser retirada num ambiente relaxante e, no caso de serem feitas várias sialometrias, deve haver o cuidado de se realizar os exames sempre à mesma hora para não interferir com o ritmo circadiano de produção salivar e assim obter resultados contraditórios. (Sreebny et al. 1998 cit in Pupo et al. 2002).

Ultrasonografia

É um exame complementar de diagnóstico mas muito pouco sensível; mesmo que o seu resultado dê negativo, tal não é sinónimo de exclusão da doença. (Hocevar et al. 2005).

A ultrasonografia, a ressonância magnética e a sialografia representam tecnologias avançadas que funcionam como alternativas diagnósticas, não invasivas, para a SS. (Niemelä et al. 2004).

Cintilografia

A cintilografia faz uma análise quantitativa da saliva, através da avaliação da concentração de um radiofármaco e da sua saída salivar. Assim, pode reflectir, correctamente, as alterações funcionais e alterações obstrutivas da glândula salivar e pode ajudar no diagnóstico de estádios prematuros do envolvimento das glândulas salivares. (Parrago et al. 1987 cit in Liquidato et al. 2006).

Biopsia das Glândulas Salivares

A biopsia das glândulas salivares é o método de diagnóstico actual mais importante. (Patto 2008).

A biopsia das glândulas salivares ou acessórias, um procedimento utilizado para a confirmação do diagnóstico da SS, é um método relativamente simples, em que se anestesia localmente o lábio inferior; realiza-se uma incisão pequena e horizontal sobre a mucosa labial, entre a linha média do lábio e a comissura e as glândulas salivares *minor* são libertadas da fáscia. A zona que se retira para o estudo anatomopatológico deve medir 5mm², o que equivale a uma área de cinco glândulas salivares *minor*. (Aguilera et al. 2000 cit in Gallardo 2008).

O exame histopatológico, da glândula de um indivíduo afectado pela SS apresenta tipicamente: infiltração linfocitária, atrofia acinar, hipertrofia do epitélio ductal, e obstrução gradual da luz; observa-se também o desenvolvimento de ilhotas de células mioepiteliais formadas a partir do epitélio ductal proliferante e podem definir-se diversos graus inflamatórios consoante este exame. A biopsia é considerada positiva, quando se observa um foco de 5mm² de tecido glandular, tendo este, 50 ou mais linfócitos. (Aguilera et al. 2000 cit in Gallardo 2008).

Existe também a biopsia por punção, onde a hibridação *in situ* ou a imunofluorescência permitem identificar estruturas específicas como proteínas de junção: claudina, ocludina, ZO-1, etc. Pode também ser feito o estudo de canais iónicos como a bomba sódio-potássio, dependente de ATP e os canais de sódio, cloro ou potássio. (Oliva et al. 1988 cit in Gallardo 2008).

A participação do otorrinolaringologista é fundamental para o diagnóstico; ele pode realizar a biopsia das glândulas salivares *minor*, mas também avaliar o envolvimento glandular, promovendo a realização de exames menos invasivos. (Liquidato e Filho 2005).

Outros Testes:

Pesquisa de Auto-Anticorpos

“Os anticorpos anti-SS-A (Ro) e anti-SS-B (La) encontram-se em 70-90% dos doentes com SS primária e associam-se a uma maior gravidade das lesões das glândulas salivares.” (Patto 2008).

A presença dos auto-anticorpos varia, sendo cerca de 70% para os anti-SSA e 60% para os anti-SSB, consoante o método usado na pesquisa. (Liquidato e Filho 2005).

“Auto-anticorpos para as proteínas Ro/SSA e La/SSB podem ser detectados no soro de 50% a 90% dos pacientes.” (Jonsson et al. 2005, Garberg et al. 2005 cit in Jonsson, Skartstein 2008).

Testes de Qualidade de Vida

Para avaliar o impacto que esta doença tem na vida dos indivíduos afectados, e para conseguir um padrão nas principais reclamações feitas pelos doentes, são realizados vários questionários entre eles: McMonnies, “Ocular Surface Disease Index”, “Visual Function Questionnaire”. (McMonnies et al. 1986, Schiffman et al. 2000, Mangione et al. 2001 cit in Barboza et al. 2008).

ii. iii – Síndrome de Sjögren Primário

i. iii. i – Patologias Associadas

Os pacientes com SS têm um maior risco de desenvolvimento de linfomas malignos pois há uma forte relação entre as doenças que afectam a imunidade e as doenças do sistema linfático. (Limares et al. 2005).

A complicação decorrente desta síndrome mais séria é o linfoma de células B, sendo que este está a aumentar consideravelmente. (Turner 2007).

A origem do linfoma assenta na desregulação dos mecanismos que levam à apoptose e na hiperestimulação das células B. A linfoproliferação policlonal que caracteriza a SS pode transformar-se em monoclonal e então desenvolver-se malignidade. (Anaya et al. 1996 cit in Limares et al. 2005).

Há pacientes que sobrevivem anos sem evidência de doença sistémica mesmo depois do diagnóstico e muitas lesões salivares linfoepiteliais com evidência de monoclonalidade não se desenvolvem para linfoma. (Sutcliffe et al. 2000 cit in Limares et al. 2005).

Há inúmeros relatos em pacientes com SS de envolvimento de vários sistemas de órgãos, entre eles: envolvimento cutâneo, pulmonar, vascular, renal, neurológico e muscular. Existem também referências a: neuropatia autónoma, perda de audição, anomalias neurosensoriais e anormalidades hematológicas. (Ramos-Casals et al. 2007).

Na maioria dos pacientes a SS tem um percurso lento e benigno: as manifestações primárias podem ser imperceptíveis e o diagnóstico pode atrasar-se durante uma média de 6 anos. As manifestações associadas podem ser divididas entre glandulares exócrinas e de tecidos extra glandulares. (Gomes 2008).

Entre as manifestações glandulares temos o envolvimento ocular e orofaríngeo. Nas manifestações extra glandulares temos: manifestações articulares, cutâneas, pulmonares, envolvimento renal, neuromuscular, tiroideu e as doenças linfoproliferativas. (Gomes 2008).

Existem também relatos de patologias associadas como a esplenomegalia, leucopenia e vasculite. (Estêvão et al. 2008).

Em 5% dos pacientes há desenvolvimento de acloridria gástrica, cirrose biliar primária, crioglobulinemia com síndrome de hiperviscosidade celíaca, hepatite crónica, infiltração linfocitária pulmonar e renal, pancreatite e tiroidite crónica. (Estêvão et al. 2008).

As complicações neuromusculares incluem neuropatia periférica ou craniana, polimiosite e vasculite cerebral. (Estêvão et al. 2008).

As patologias de envolvimento cutâneo mais relatadas na SS são: vasculite de pequenos vasos, vasculite crioglobulinémica, vasculite urticária, vasculite de vasos médios e outras vasculites leucocitoclásticas. As lesões cutâneas incluem as fotosensíveis, “eritema nodosum”, “livedo reticularis”, trombocitopenia púrpura, líquen plano, vitiligo, vasculite nodular, amiloidose cutânea, granuloma anular e paniculite granulomatosa. (Ramos-Casals, Tzioufas, Font 2004).

i. iv – Síndrome de Sjögren Secundário

Aproximadamente 30% dos pacientes com LES apresentam outras doenças auto-imunes associadas, sendo a mais comum, em 13% dos casos, a SS. (Lazarus et al. 2005 cit in Azarisman e Heselynn 2007).

“A SSS ocorre em associação com outras patologias associadas como são a AR, a esclerodermia e o LES.” (Rosen, Casciola-Rosen, 2004).

3 – Manifestações Clínicas da SS e Impacto na Cavidade Oral

iii. i – Xerostomia

“Xeros=Seco, Stoma=Boca.” (Bivona et al. 1998 cit in Korn et al. 2002).

As queixas mais comuns de uma pessoa com xerostomia são a sensação de boca seca, boca ardente, perda de percepção do sabor dos alimentos, dificuldade em engolir, refluxo gastroesofágico, dificuldade em falar, dificuldade em mastigar, sensação de mau hálito, dificuldade na respiração oral, sensibilidade dentinária e problemas na adaptação a próteses parciais removíveis (PPR's). (Guobis et al. 2008).

A xerostomia é definida como uma queixa subjectiva de boca seca que pode resultar de uma baixa produção de saliva. (Guobis et al. 2008).

A avaliação da xerostomia é também muito subjectiva. (...) E pode ter alguma expressão psicológica. (Guobis et al. 2008).

A xerostomia constitui uma situação incapacitante para os pacientes, pois afecta bastante a sua qualidade de vida. (Margaix-Muñoz et al. 2009).

“A prevalência da xerostomia é cerca de 100% nos pacientes com SS.” (Turner 2007).

A prevalência da xerostomia aumenta com a idade, chegando a afectar cerca de 30% da população acima dos 65 anos. (Turner et al. 2008).

Grande parte das alterações nas características qualitativas e quantitativas da saliva, são também derivadas de condições primárias como: má nutrição, má absorção, ansiedade, anemia e desordens hormonais, assim como secundárias: prescrição de medicamentos e a sialoadenite. (Aragón 2005).

Quais são as causas da Xerostomia?

Agénia Glandular.

Iatrogénica: Fármacos (aproximadamente 400): Antiespasmódicos, Neurolépticos, Inibidores da MAO, Agentes Antiparkinsonianos, Lítio, Agonistas Adrenérgicos Centrais, Antidepressivos Tricíclicos, Diuréticos, Descongestionantes Nasais, Antihistamínicos, Broncodilatadores.

Radiação da Cabeça e Pescoço.

Quimioterapia.

Cirurgia Glandular Salivar.

Doenças das Glândulas Salivares: Amiloidose, Sarcoidose.

Doenças Granulomatosas: Sarcoidose, Tuberculose, Lepra, Hepatite C, Cirrose Biliar, Fibrose Quística, Diabetes Mellitus.

Outras Causas Patológicas: Hemocromatose, Doença de Wegener, Infecção por HIV, Parotidite (viral ou bacteriana), Depressão Severa.

Hábitos: Alcoolismo, Tabagismo, Má Higiene Oral. (Gallardo 2008).

iii. ii – Cáries

A cárie dentária, ocorre quando, após o consumo de hidratos de carbono, as bactérias presentes na cavidade oral os fermentam, produzindo ácidos que promovem a destruição dentária. (Dawes 2008).

Ao contrário do que se pensa, não é a quantidade de hidratos de carbono ingeridos que potencia a doença de cárie, mas sim o número de vezes que estes são consumidos ao longo do dia. (Nguyen, Martin 2008).

A cárie é a causa mais prevalente de perda dentária e embora não constitua risco de vida, é dolorosa e acarreta desconforto a nível físico e psicológico. (Islam, Khan, Khan 2007).

A cárie é mais prevalente em adultos idosos que ainda retêm na boca muitas das suas peças dentárias naturais, muitas vezes com superfícies restauradas e recessões gengivais que predispoem para cáries cervicais. (Turner 2007).

As mudanças na homeostasia da cavidade oral e o aumento de bactérias *Streptococcus mutans* são a primeira causa de cárie. Os *S. mutans* são patogénios extremamente cariogénicos, pois produzem muitos ácidos, dissolvendo assim, facilmente tecidos duros como o esmalte e a dentina. (Islam, Khan, Khan, 2007).

Se não existir saliva suficiente para repor o pH e regular a concentração bacteriana a boca é rapidamente colonizada por bactérias cariogénicas. (Turner 2007).

Igualmente, quando a placa bacteriana está exposta a açúcares e o pH salivar desce para 4.0, valor extremamente ácido, a dissolução mineral dos tecidos dentários ocorre. (Dawes 2008).

Pessoas com baixo fluxo salivar estão muito susceptíveis à cárie porque perdem os efeitos protectores básicos da saliva: “clearance” dos açúcares, ácidos e ureia (aumenta o pH) e a capacidade de remineralização. (Dawes 2008).

Quando surge, a cárie dentária é assintomática e com o avanço do processo infeccioso, dependendo da sua gravidade, os pacientes podem sentir sensibilidade a estímulos térmicos, e até dor moderada, a severa, se a cárie atingir já a polpa. (Nguyen, Martin 2008).

As cáries constituem a causa mais comum de pulpites e de infecções periapicais. (Mansour, Cox 2006).

Em indivíduos que sofrem de hipossalivação, as cáries são mais prevalentes e surgem em localizações atípicas. (Puy 2006). Constituem um dos principais sinais de xerostomia, pois, nestes casos, são muito específicas no que respeita à sua localização: as raízes dos dentes. (Bascones et al. 2007). Verifica-se a presença de um padrão de deterioração cervical evidente nos tecidos dentários. (Lafurie et al. 2008).

A redução do fluxo salivar e a consequente perda da capacidade de auto-limpeza, levam ao aparecimento destas lesões, principalmente as cervicais. (Najera et al. 1997 cit in Freitas et al. 2004).

O índice de dentes perdidos, também aumenta. (Baudet-Pommel et al. 1994 cit in Leung et al. 2008).

Por outro lado, com a redução do fluxo salivar, as bactérias têm também livre acesso a substâncias fermentáveis, acidificando ainda mais o meio e causando assim a perda do próprio dente. (Islam, Khan, Khan 2007).

Há relatos de pacientes com SS de tal forma infectados por bactérias cariogénicas, que, devido ao elevado número de cáries, apresentam, repetidamente infecções sistémicas. (Nomura et al. 2007).

Para além da cárie dentária, a outra consequência da hipossalivação é a candidíase oral. (Aleva et al. 2007).

iii. iii – Lesões Oraís Típicas

Ao examinarmos um paciente com xerostomia, é muito frequente encontrarmos sinais de candidíase oral, infecção causada, vulgarmente, por *Cândida albicans*, fruto das diversas alterações microbiológicas e fisiológicas que ocorrem na cavidade oral. (Parvinen et al. 1981 & Navazesh et al. cit in Guobis et al. 2008).

É uma infecção fúngica frequentemente assintomática e uma grande variedade de espécies já foram isoladas em portadores da SS, sendo a *C. albicans* a mais prevalente, seguindo-se a *C. glabrata* e a *C. tropicalis*. (Kindelan et al. 1998 cit in Leung et al. 2008).

Para além desta infecção, as lesões orais mais comuns são: língua fissurada e atrofia papilar; no lábio, queilite angular; mucosa oral vermelha e sensível; e nas glândulas salivares: tumefacção difusa e firme que aumenta com a progressão da doença. (Neville 1995 cit in Junior et al. 2005).

De uma maneira geral, a estas lesões associam-se a sensação de ardor e dor lingual, fissuras nas comissuras labiais, úlceras aftosas e dificuldades no uso de PPR's. (Bascones et al. 2007).

É esta redução do fluxo salivar que leva a um comprometimento dos mecanismos de defesa na cavidade oral e conseqüentemente à sensação de ardor, atrofia e ulceração da mucosa. (Lafurie et al. 2008).

A mucosa oral afectada encontra-se frequentemente avermelhada e atrofica, nomeadamente a mucosa palatina e as comissuras labiais. (Freitas et al. 2004).

A língua pode-se encontrar despapilada e fissurada. (Mandel 2002 cit in Freitas et al. 2004).

Muitos pacientes também são afectados por queilite angular, condição que afecta as comissuras labiais, devido à falta de saliva e infecções fúngicas. (Turner 2007).

iii. iv – Doença Periodontal

A doença periodontal, inclui-se no grupo das patologias mais comuns que afectam o ser humano e é caracterizada por uma inflamação de origem bacteriana nos tecidos de suporte do dente incluindo o osso alveolar. (Jin et al. 2003).

A doença periodontal é causada, principalmente, por microrganismos existentes na placa subgengival: as bactérias patogénicas penetram o epitélio gengival e iniciam uma resposta inflamatória que em última instância, causa a destruição dos tecidos periodontais. (Nguyen, Martin 2008).

Os pacientes com um fluxo salivar reduzido, têm menor “clearance” bacteriano, e assim, apresentam uma maior concentração de bactérias colonizadoras dos tecidos periodontais. (Dawes 2008).

Estas bactérias degradam a estrutura de suporte dos dentes levando a uma consequente perda óssea. (Pers et al. 2005).

A periodontite, uma patologia resultante de uma inflamação crónica induzida por microrganismos presentes na cavidade oral, é afectada consoante diferenças nos hospedeiros e/ou por diversidade na virulência entre os organismos etiológicos. (Gustafson et al. 2006, Amano et al. 2004 cit in Surna et al. 2009).

A presença de lesões periodontais avançadas também foi descrita paralelamente à presença de linfócitos B e auto-anticorpos nas glândulas salivares de pacientes com SS. (Pers et al. 2005).

Estudos recentes demonstram uma correlação entre a sobrevivência de células B e a reabsorção celular do tecido ósseo; em pacientes com doença periodontal, pensa-se que o factor BAFF (“B cell activating factor”), um ligando da família do factor TNF, também induz a diferenciação osteoclástica. Tal factor, associado à produção T de citocinas pro-inflamatórias induz ainda mais a destruição óssea. (Pers et al. 2005).

iii. v – Halitose

“A halitose é uma palavra latina que significa “halitus” (ar exalado) e “osis” (alteração patológica).” (Hine et al. 1957 cit in Rio et al. 2007).

Consiste numa mudança no odor do ar exalado pelo indivíduo, sendo este incómodo para os outros. (Tárzia et al. 2003 cit in Rio et al. 2007).

O mau hálito exalado pela boca, nariz, ou seios paranasais em 90% das situações é decorrente de lesões cariosas, doença periodontal e/ou várias infecções da cavidade oral. (Hine et al. 1957, Sanz et al. 2001 cit in Elias, Ferrani 2006).

O cheiro e a visão são sentidos com uma enorme capacidade adaptativa, assim sendo, quando nos encontramos expostos a um mau odor intenso, inicialmente é-nos difícil suportar, mas passado sensivelmente um minuto, o cheiro já não é perceptível; daí a explicação de que, muitas vezes, o próprio indivíduo afectado não tenha noção do seu problema. (Ayers et al. cit in Elias, Ferrani 2006).

A libertação de compostos voláteis e sulfurosos é a principal causa do odor intenso e nestes, estão incluídos o sulfureto de hidrogénio, o dimetil sulfurido e o metil-mercaptano. (Tonzetich et al. 1981 cit in Lee et al. 2004).

Os compostos voláteis sulfurosos são tóxicos para os tecidos e constituem um problema no que respeita à criação de inflamações. (Haraszthy et al. 2007).

As causas endógenas da halitose, são, salvo raras excepções: tendência do indivíduo para a putrefacção bacteriana ou a redução do fluxo salivar. (Lee et al. 2004).

Lidar com a halitose consiste em aplicar terapias medicamentosas e reavaliar. (Lee et al. 2004).

iii. vi – Outras

Digeusia

“É o distúrbio do sentido gustativo.” (Nelson et al. 1998 cit in Korn et al. 2002).

Disfagia

Existem evidências de que a SS afecta a contractilidade do terço superior do esófago (evidenciado por estudos nanométricos) induzindo sintomas de refluxo esofagolaríngeo e disfagia. (Ramirez-Mata et al. 1976 cit in Pereira et al. 2006).

Glossodinia

Os pacientes com SS apresentam glossodinia que constitui uma perda de funções pela maior dificuldade na deglutição e articulação de palavras. (Feio, Sapeta 2005).

4 – Tratamento

Os tratamentos prescritos nos dias de hoje, apenas preconizam um alívio sintomático da SS. (Delaleu et al. 2004 cit in Delaleu et al. 2008).

Actualmente, não há cura conhecida para a SS, assim como, não existe, ainda, a possibilidade de restaurar os danos causados às glândulas. O tratamento é, essencialmente, de suporte ou seja, actua apenas no sentido de minorar os efeitos dos principais sintomas. (Mathews et al. 2008).

Na terapêutica para esta patologia, incluem-se os corticosteróides e os imunossupressores como os fármacos mais usados, mas os agentes biológicos, especialmente aqueles com acção directa em citoquinas, começam a ganhar relevância. (Cohen 2006).

A fadiga é um sintoma transversal a todas as doenças reumáticas e é considerada uma das queixas mais frequentes, de pacientes com SS. As situações de perturbação do sono são as mais referidas seguidas de dores, ansiedade, depressão e diminuição do nível de actividade física. Está provado que a execução de um plano de exercício aeróbico regular, combate a fadiga e também diminui o estado depressivo destes pacientes. (Strömbeck et al. 2007).

i. i – Tratamento Ocular

O tratamento para os pacientes com xerofalmia, passa pelos suplementos de lágrimas artificiais, pelo uso de lentes de contacto e pelo uso de soro autólogo (proveniente do próprio indivíduo). (Quinto et al. 2008).

“Deve humedecer-se o ambiente, o oxigénio deve ser sempre humidificado. Em caso de necessidade pode recorrer-se a nebulizações.” (Feio, Sapeta 2005).

A estimulação de lágrima natural é feita com a ajuda de fármacos lacrimomiméticos ou secretogogos. (Torre et al. 2007).

A aplicação frequente de uma solução isotónica de carboximetilcelulose sódica a 0,5%, sem conservantes, na superfície ocular, contribuí também para o alívio dos sintomas de olho seco. (Bruix et al. 2006).

Os esteróides tópicos são igualmente usados pois diminuem muito a inflamação das células conjuntivais. (Fujita et al. 2005 cit in Fernandez-Barboza et al. 2009).

O uso de ácidos gordos essenciais (AGE) ingeridos, como o óleo de linhaça ou o óleo de peixe, são uma opção alternativa para o tratamento de doentes com défice de lágrimas. (Brown et al. 1998 cit in Pinheiro et al. 2007).

Os AGE podem ser encontrados em alimentos que contém ómega 3 como: atum, bacalhau, salmão, sementes de soja, óleo de canola e de linhaça. (Brown et al. 1998 cit in Pinheiro et al. 2007).

Foi recentemente provado que o ácido linoleico também reduz a inflamação ocular e consequentemente melhora os sintomas de olho seco. (Barabino et al. 2003 cit in Pinheiro et al. 2007).

O uso de óculos fechados também pode ajudar a dificultar a evaporação da lágrima que é produzida. (Alencar et al. 2007).

Alterações ambientais como a humedificação do ar, evitar locais ventosos, poeirentos e com fumo, podem ajudar; no trabalho, fazer pausas regulares para descansar os olhos e aumentar a frequência com que se pestaneja. (Cryer et al. 1998 cit in Lemp 2008).

Lavar as margens oculares com um sabonete antibacteriano suave, ajuda a diminuir a eventual colonização bacteriana. (Furst et al. 1997 cit in Lemp 2008).

Com o objectivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes com pouca lágrima, alguns procedimentos cirúrgicos são indicados, e entre eles estão:

- Cirurgia dos pontos lacrimais para impedir a drenagem da pouca lágrima produzida, de modo a aumentar a sua presença sobre a superfície ocular e manter a lubrificação. (Soares et al. 2005).

- Cirurgia da rima palpebral que reduz a área exposta da superfície e conseqüentemente diminui a evaporação da lágrima. (Soares et al. 2005).

- Cirurgia de transplante glandular que substituí a lágrima pela secreção salivar através do transplante de glândulas salivares para o fórnice conjuntival. (Filatov, Chevalijev 1951 cit in Soares et al. 2005).

Nos pacientes em que a resposta a lágrimas artificiais é insuficiente, é fechado o ponto lacrimal na margem interna das pálpebras, pois assim é diminuída a drenagem. (Neville et al. 2002 cit in Alencar et al. 2007).

iv. ii – Tratamento na Cavidade Oral

Para o tratamento diversos autores aconselham medidas conjuntas para a estimulação do fluxo salivar, o combate à placa bacteriana, o uso de agentes químicos e o flúor para ajudar à remineralização do esmalte. (Aleva et al. 2007).

O controlo da placa bacteriana tem que ser rigoroso, daí que o flúor tópico deva ser prescrito em forma de bochecho ou aplicado em moldeiras. O flúor em gel poderá ser utilizado até duas vezes ao dia nos casos mais graves de hipossalivação. O uso combinado de flúor e clorohexidina demonstra um melhor resultado. (Reijden et al. 1999 cit in Pedrazas, Azevedo, Torres 2007).

O tratamento compreende uma higiene oral irrepreensível, se necessário, raspagem e alisamento radicular e limpeza da língua, uso de colutórios com acção desinfectante, cuidados com a dieta e uma higiene copiosa após as refeições. (Lee et al. 2004).

No caso de um indivíduo com SS apresentar candidíase oral, indica-se o uso de antifúngicos tópicos como a nistatina ou o miconazol, três vezes por dia, durante 15 dias. Em situações recidivantes ou quando o paciente está imunocomprometido, é necessário o uso de antifúngicos sistémicos como o fluconazol 100 mg, uma vez ao dia, durante dez dias ou, o cetoconazol 200 mg duas vezes ao dia, durante duas semanas. (Reijden et al. 1999, Samaranayake et al. 2002 cit in Pedrazas, Azevedo, Torres 2007).

Pacientes com próteses totais que sofram de hipossalivação e que tenham sido afectados por candidíase oral, têm que ser submetidos a uma extensa terapêutica antifúngica. (Turner et al. 2008).

iv. ii. i – Estimulação Salivar

“ A Xerostomia é uma condição difícil de tratar.” (Mathews et al. 2008).

O tratamento oral deve ter como ponto de partida as consequências que a secura da boca tem na perda de conforto e qualidade de vida do doente. Há que controlar o uso de medicamentos xerogénicos, promover a hidratação e tomar medidas para o controlo sintomático. O tratamento sintomático passa por aumentar a produção de saliva por estimulação mecânica, gustativa ou farmacológica; usar substitutos da salivares e promover a saúde oral. (Feio, Sapeta 2005).

É importante saber se o parênquima do paciente queixoso de boca seca, está parcialmente funcional, para que possa ser feita a sua estimulação: mecânica, química e gustativa. (Aragón 2005).

iv. ii. i. i – Natural

A estimulação natural da saliva, pode ser realizada através de medidas simples como ingestão de limonadas ou bebidas ácidas, ingestão de alimentos duros que requeiram uma mastigação forte e demorada, dissolução na boca de rebuçados de limão sem açúcar e uso de pastilhas elásticas sem açúcar. (Aragón 2005).

“A dieta deve ser predominantemente líquida ou liquefeita, com preferência por alimentos cremosos e frios: iogurte, leite-creme, pudim, gelados, manteiga, mel, sopas, purés, molhos, queijo fresco, fruta cozida, fruta ácida como cubos de ananás, limão ou laranja. No entanto, o consumo de alimentos com açúcar deve ser sempre moderado, pelo maior risco de cáries dentárias. Devem evitar-se: alimentos muito duros ou secos, modificando a sua confecção; o uso de tabaco, café, bebidas alcoólicas ou carbonatadas. Devem fazer-se refeições ligeiras e frequentes.” (Sapeta, Feio 2005).

Os ácidos orgânicos como o cítrico, málico e ascórbico, que existem em variadas bebidas, promovem também um aumento da secreção salivar, mas devido à sua elevada acidez, desmineralizam o tecido dentário e, por isso, não devem ser usados sistematicamente para o tratamento da xerostomia. (Aragón 2005).

Um paciente com xerostomia, beneficia naturalmente, de uma melhorada produção salivar se estimular as suas glândulas salivares pelo mastigar. (Curro 2008).

Por exemplo mascar uma pastilha elástica, tem um efeito directo na produção de saliva, aumentando a estimulação neuronal. O acto de mascar uma pastilha elástica sem açúcar, três vezes por dia, diminui substancialmente o índice de cárie nestes indivíduos. (Curro 2008).

Há relatos do uso extractos de ervas (chás), que em associação com a medicina tradicional chinesa, têm sido usados no tratamento da xerostomia em indivíduos com SS. (Zhao et al. 1989 cit in Hsu, Dickinson 2006).

As folhas de onde é extraído o chá verde, contém uma complexa mistura de componentes polifenólicos. (Gillespie et al. 2008).

Estes são denominados de catequinas, e estão presentes também nas folhas de *Camellia sinensis*. (Hsu, Dickinson 2006).

As catequinas são antioxidantes potentes, que têm propriedades, quimiopreventivas, anti-apoptóticas e anti-inflamatórias. Estas capacidades, são benéficas para uma série de patologias inflamatórias. (Mukhtar, Ahmad 2000 cit in Hsu, Dickinson 2006).

O consumo de chá verde, promove um efeito protector das glândulas salivares, normalizando a função celular e prevenindo a acção de células que apresentam distúrbios proliferativos e apoptóticos. (Gillespie et al. 2008).

iv. ii. i. ii – Artificial

Estudos recentes sobre o uso de produtos de higiene oral, que contém colostro de bovino, referem que este, sendo rico em substâncias antimicrobianas e factores de crescimento, deve ser utilizado, sobretudo em pacientes com SS. (Aragón 2005).

O motivo principal para a administração de um substituto salivar, é a melhora da hidratação e lubrificação tecidual, particularmente em portadores de PPR's, diminuindo assim os sintomas relacionados com a xerostomia. (Alpöz et al. 2008).

A estimulação salivar artificial passa pela utilização de produtos de higiene oral que contenham lactoperoxidase, lisozima e lactoferrina, como alguns dentífricos e colutórios específicos (Biotene®) e gel oral (Balance®); estas são enzimas naturais da saliva que aumentam o sistema de defesa natural antibacteriano da boca, aliviam a irritação, e promovem a protecção dos tecidos. (Neville et al. 2002, Fox 1998 cit in Alencar et al. 2007).

Existem diversos fármacos denominados de sialogogos, que, como o nome indica, promovem a secreção salivar, entre eles, a pilocarpina, e hidrocloroquinina. (Lafurie et al. 2008).

A hidrocloroquinina funciona como inibidor da actividade das colinesterases que actuam ao nível glandular salivar. (Dawson et al. 2004).

Entre todos os agonistas colinérgicos, a pilocarpina é tido como o mais eficiente na secreção de proteínas salivares. (Fox 2005 cit in Peluso et al. 2007).

“A pilocarpina é um parassimpaticomimético, agonista muscarínico não selectivo.” (Feio, Sapeta 2005).

A pilocarpina é um potente sialogogo, estimulando os receptores muscarínicos das células acinares glandulares e pode superar, parcialmente, a disfunção glandular salivar em pacientes com SS. (Peluso et al. 2007).

A cevimelina é também, para além da pilocarpina, um importante agonista dos receptores muscarínicos. (Mathews et al. 2008).

A xialina, é um substituto salivar com propriedades viscoelásticas, que se assemelham bastante à saliva humana. (...) Embora alguns pacientes relatem melhorias recorrendo a substitutos salivares, a longo prazo, existem muitos aspectos a estudar, tais como a manutenção deste efeito e a consequente melhoria da qualidade de vida dos indivíduos. (Alpöz et al. 2008).

A terapêutica por electroestimulação actualmente usada no tratamento de problemas musculares e nervosos, também pode ser aplicada no aumento da secreção salivar. (Lafurie et al. 2008).

Dado que o controlo da secreção salivar é feito pelo sistema nervoso autónomo, a aplicação de impulsos eléctricos, num ou mais reflexos deve melhorar a secreção salivar, assim como os efeitos secundários decorrentes da xerostomia. (Lafurie et al. 2008).

A electroestimulação pode ser feita com uma goteira oclusal de acrílico que contém um electroestimulador; este actua por controlo remoto, ou pela colocação de um implante electroestimulador, na zona do trígono retromolar. (Lafurie et al. 2008).

iv. iii – Anti-inflamatórios Não Esteróides

Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINES) estão entre os fármacos mais prescritos no mundo, com indicações na gestão de diversos tipos de condições clínicas como lesões dos tecidos moles. (Boursinos et al. 2009).

Os AINES são também os fármacos mais usados para aliviar a sintomatologia de doenças inflamatórias. (Süleyman, Demircan, Karagöz 2007).

No entanto, os esforços para construir um comprimido mágico que seja totalmente eficaz contra a dor e não acarrete efeitos secundários para pacientes, a longo prazo, continuam a ser realizados. (Rao, Knaus 2008).

Entre as drogas anti-inflamatórias mais comuns temos: ácido-acetilsalicílico, ketoprofeno, diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, indometacina, rofecoxib, celecoxib, valdecoxib e etoricoxib. (Gluszko, Bielinska 2009).

Os fármacos mais populares para além dos AINES são os corticosteróides locais ou sistémicos, que têm benefícios clínicos, mas estão associados com efeitos secundários significativos e não induzem uma tolerância duradoura em humanos. (Shirota, Illei, Nikolov 2008).

iv. iv – Corticosteróides

Os corticóides são hormonas esteróides sintetizadas e libertadas a partir do colesterol ao nível do córtex da glândula supra-renal. Existem diversos tipos de esteróides sintetizados que se obtiveram mediante modificações químicas da estrutura básica dos corticóides naturais. (Sánchez et al. 1987 cit in Martínez et al. 2003).

Existem três tipos de hormonas esteróides: os esteróides sexuais, os mineralocorticóides e os glucocorticóides, chamados genericamente corticoesteróides ou simplesmente corticóides, que possuem acção anti-inflamatória e imunossupressora. (Quitana et al. 2000 cit in Martínez et al. 2003).

Entre os corticóides de uso sistémico encontram-se: cortisol, cortisona, prednilideno, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, parametasona, fluprednisolona, betametasona, dexametasona, cortivazol, aldosterona, desoxicorticosterona, fludrocortisona e triamcinolona. (Martínez et al. 2003).

Pelos possíveis efeitos secundários que podem derivar de uma terapia esteróide prolongada ou inadequada, a via de administração sistémica fica reservada para algumas situações como danos extensos afectando outras áreas do organismo. Devido à sua inespecificidade e potencial tóxico, antes de prescrevê-los devem-se considerar outras alternativas terapêuticas. (Martínez et al. 2003).

O seu uso é fundamentalmente empírico: para qualquer doença em qualquer paciente o corticóide eleito e a sua dose recomendada para obter um efeito terapêutico é determinada por tentativa e erro e é reavaliada segundo o estado do paciente. A dose deve ser a menor capaz de surtir o efeito desejado, no entanto esta não assegura o desaparecimento completo das lesões instaladas. (Martínez et al. 2003).

iv. v – Imunossupressores

iv. v. i – Anticorpos

O tratamento com agentes biológicos é aplicado em diversas doenças auto-imunes, na forma de anticorpos monoclonais, receptores solúveis e inibidores moleculares. (Kourbetti et al. 2005 cit in Meijer et al. 2007).

“Novas e possíveis terapêuticas para a PSS usando agentes biológicos:

Terapia com alvo em células B:

Rituximab (anti-CD20), Ocrelizumab (anti-CD20 humanizado), Epratuzumab (anti-CD22), Belimumab (anti-BAFF).

Terapias com alvo em células T:

Efalizumab (anti-CD11a), Alefacept (anti-CD2), Abatacept (anti-CD80/86), Terapias com alvo em Citoquinas, Infliximab (anti-TNF), Etanercept (anti-TNF), Tocilizumab (anti-IL6r), Anti-IL10, Anti-IL17, Anti-IFN.

Terapias com alvo do sistema de complemento:

Eculizumab (anti-C5a/C5b-9).” (Ramos-Casals, Brito-Zerón 2007).

“A relação directa entre o tratamento com agentes biológicos e a infecção é incerta.” (Meijer et al. 2007).

iv. v. i. i – Terapias com alvo em células B

Rituximab

O Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico contra um marcador de superfície das células B - CD20. (Arkfeld 2008).

“O Rituximab pode melhorar tanto as manifestações subjectivas das glândulas como os sinais extra glandulares.” (Devauchelle-Pensec et al. 2007).

Com o uso de Rituximab obtém-se uma melhoria significativa dos sintomas e promove-se o aumento da função glandular salivar. A análise imunológica demonstrou uma rápida depleção das células B periféricas, e um nível estável de IgG. Assim como na AR, a associação do Rituximab com o metotrexato, uma droga anti-inflamatória de acção lenta, demonstrou bons resultados nos indivíduos com SS. (Borges, Sousa 2005).

Ocrelizumab e Ofatumumab

Devido às reacções adversas que podem ocorrer em pacientes medicados com Rituximab estão em estudo outros fármacos na mesma linha de acção, a depleção celular B, como o Ocrelizumab e o Ofatumumab. (Waldburger, Firestein, 2009).

Epratuzumab

O Epratuzumab é um anticorpo monoclonal anti-CD22, inibidor específico das células B, que também demonstra bons resultados em ensaios clínicos. (Ramos-Casals, Brito-Zerón 2007).

Belimumab

O Belimumab é um anticorpo monoclonal anti-BAFF, que ainda está em fase de estudo. (Arkfeld 2008).

iv. v. i. ii – Terapias com alvo em células T

Tocilizumab

O Tocilizumab é um anticorpo monoclonal humanizado para o receptor da IL-6, usado para a inibição da proliferação desta interleucina também presente em vários processos auto-imunes. (Oshigushi 2007).

Efalizumab

O Efalizumab é um anticorpo monoclonal com afinidade para a molécula CD11a, prevenido a sua interacção com moléculas de adesão. O bloqueio desta interacção

resulta numa interferência na activação T, inibindo também a migração e extravasão leucocitária. (Ramos-Casals, Brito-Zerón 2007).

Alefacept

O Alefacept é um fármaco imunomodulador selectivo também usado no tratamento de psoríase e demonstrou induzir uma remissão mais longa: bloqueia a co-estimulação T e induz a sua apoptose. (Ramos-Casals, Brito-Zerón 2007).

Abatacept

O Abatacept bloqueia os ligandos do CD80 e CD86 na superfície das células apresentadoras de antígenos, com o CD28 das células T, inibindo também a co-estimulação necessária à activação T. (Ramos-Casals, Brito-Zerón 2007).

iv. v. i. iii - Terapias com alvo em citocinas

Infliximab

O Infliximab, agente inibidor do TNF- α usado na terapêutica de algumas doenças crónicas auto-imunes, em pacientes com SS, não induz melhoras significativas, como tal, não é um tratamento de primeira linha. (Ramos-Casals, Brito-Zerón 2007).

Etanercept

O tratamento com Etanercept inibidor da acção de TNF- α e de BAFF, não demonstrou eficácia no tratamento da SS. (Mavragani et al. 2007).

Estudos anteriores feitos com o agente Etanercept, não demonstraram também melhoras clínicas significativas da doença. (Sankar et al. 2004).

Não foi observado nenhum aumento da secreção salivar e lacrimal nos doentes medicados com Etanercept. (Ramos-Casals, Brito-Zerón 2007).

iv. v. ii – Outros:

Doxicilina

As metaloproteinases da matriz são enzimas proteolíticas que contribuem para a destruição tecidual em pacientes com SS. Está provado que uma dose baixa de Doxicilina, da família das Tetraciclina, inibe a acção das metaloproteinases, embora em pacientes com doença estável não seja verificado nenhum alívio da sintomatologia já existente. (Marriette et al. 2004 cit in Seitzalo et al. 2007).

Rebamipide

O Rebamipide, um agente protector da mucosa gástrica, usado desde 1990, induz o aumento da secreção das glândulas salivares em pacientes com PSS; este fármaco com efeitos comprovados de supressão da produção de citoquinas inflamatórias, induz igualmente, o aumento da concentração de mucinas na conjuntiva e córnea. (Kohashi et al. 2008).

Embora a interacção entre estas substâncias e os seus alvos seja muito específica, ainda estamos a aprender muito acerca da complexidade e diversidade dos seus mecanismos biológicos de acção; assim como o seu efeito directo na patogénese da doença. (Shirota, Illei, Nikolov 2008).

iv. vi – Terapia Génica

A susceptibilidade para doenças auto-imunes está dependente de uma multiplicidade de genes, que podem contribuir para o despoletar da doença, quando o indivíduo está inserido em determinado contexto ambiental. Os estudos genéticos de doenças complexas consistem na identificação de variantes genéticas susceptíveis, para a obtenção de informação relativa à patogénese, e tentativas para uma futura terapia. Tudo isto é feito recorrendo a modelos de ratinhos, controlados genética e ambientalmente, para que estes nos forneçam a informação pretendida. (Anderson 2009).

A transferência genética é uma tecnologia que leva um segmento de ADN a uma célula ou tecido alvo; a transferência genética faz-se pela introdução directa de um gene ou

transgene no interior da célula afectada com o intuito de restaurar a sua função normal. Há ainda a possibilidade de células-alvo, serem usadas para secretar uma proteína funcional que corrige disfunções de outras células ou tecidos. Para o sucesso clínico da transferência genética, é essencial uma boa compreensão da fisiologia normal da célula-alvo, das características clínicas, imunológicas, moleculares e celulares da patologia. (Kok et al. 2003).

Num futuro próximo, este tipo de terapia, poderá ser aplicada a estes pacientes, introduzindo nas glândulas salivares genes que codifiquem para substâncias que controlem a inflamação e previnam a sua destruição.

iv. vii – Vacinas

O conhecimento de vários antigénios associados a esta patologia, como o SSA-Ro, SSB-La, tem vindo a revelar-se uma área cada vez mais explorada pelo seu potencial não só no diagnóstico, mas também na terapêutica. Estudos recentes em ratinhos NOD, que desenvolvem SS espontaneamente, apontam para um autoantigénio - ICA69, uma proteína expressa pelas células β pancreáticas, glândulas salivares e lacrimais, essencial no desenvolvimento da patologia; actualmente, a proteína ICA69 apresenta-se como a melhor candidata a uma vacina. (Dosch et al. 2002).

iv. viii – Reabilitação Oral

iv. viii. i – Próteses

A saliva possui um papel crítico na retenção de PPR's e no conforto que estas representam ou não na boca do paciente. (Turner et al. 2008).

A falta de lubrificação salivar na interface prótese-mucosa, pode levar a mucosa edemaciada e assim a retenção protética fica comprometida. (Turner 2007).

Nos pacientes com SS as superfícies da mucosa jugal, o pavimento da boca, o palato e a faringe oral posterior ficam desidratadas e conseqüentemente friáveis com o uso da PPR. (Turner 2007).

Os mecanismos de humidificação salivar, são essenciais para que a prótese se torne retentiva na boca, criando adesão, tensão de superfície e coesão entre a prótese e a mucosa oral. (Turner et al. 2008).

A saliva permite também a formação de vácuo, que contribuí significativamente para a boa retenção protética e conseqüente satisfação do paciente. (Turner et al. 2008).

A falta de lubrificação salivar devido à xerostomia, em pacientes portadores de PPR's, pode ser responsável por ulcerações da mucosa oral; estas se não forem atempadamente tratadas, evoluem para situações crônicas de hiperplasia tecidual como por exemplo as epúlides. (Turner et al. 2008).

Por vezes é necessário nestes pacientes recorrer-se a adesivos para próteses para ajudar na sua retenção. (Turner et al. 2008).

As próteses dentárias devem escovar-se depois das refeições e retiram-se durante a noite, ficando numa solução desinfectante. (Feio, Sapeta 2005).

Os substitutos salivares como os estimulantes salivares e a saliva artificial, podem ajudar na adaptação das próteses; estes devem ser aplicados antes da colocação das

próteses e antes de cada refeição, sendo que, nesta situação, o paciente deve ingerir sempre muita água. (Turner et al. 2008).

5 – Prevenção dos Sintomas na Cavidade Oral

A hidratação oral é essencial, e pode ser realizada, através da ingestão de grandes quantidades de água e de outros líquidos. (Feio, Sapeta 2005).

Na prevenção de sintomas na cavidade oral, para além da hidratação, o cuidado com a higiene oral deve ser constante. A escovagem e o uso de fio/fita dentária ajudam na remoção bacteriana e de substâncias fermentáveis. (Islam, Khan, Khan 2007).

“A aplicação tópica de flúor e o controle rigoroso da higiene oral são indispensáveis para a prevenção da cárie e da doença periodontal, ambas mais prevalentes nestes pacientes.” (Najera et al. 1997, Mariette et al. 2002 cit in Freitas et al. 2004).

Os indivíduos com xerostomia como têm um risco maior de desgaste e erosão dentária, devem evitar escovar os dentes logo após as refeições; devem esperar pelo menos cerca de 30 minutos até que se inicie um novo processo de remineralização. (Aragón 2007).

Promover uma boa higiene oral, engloba vários procedimentos como escovar os dentes e bochechar com água após refeições e antes de dormir, usar elixires fluoretados a cada 4 horas, com clorohexidina, iodopovidona ou bicarbonato de sódio a 1,4%; em caso de dor adicionar xilocaína viscosa a 2%. (Feio, Sapeta 2005).

A vigilância deve ser feita, periodicamente, pelo médico dentista. (Feio, Sapeta 2005).

6 - Prognóstico

O prognóstico é, obviamente, muito reservado, visto que este tipo de patologia é crónica e agrava-se bastante com o progredir dos anos, e, para além disso, ainda não é conhecida uma cura eficaz para a situação implícita da auto-imunidade. A associação com outras doenças acentua ainda mais o quadro clínico e constitui uma dificuldade acrescida no que respeita ao tipo de tratamento ideal a administrar a cada paciente. (Fernandez-Barboza et al. 2009).

Descobertas recentes, sugerem uma interacção complexa entre factores genéticos, ambientais e eventos que envolvem a imunidade inata e adaptativa, mecanismos hormonais e o sistema nervoso autónomo. Alguns destes estudos, sugerem que a disfunção glandular exócrina pode acontecer antes da auto imunidade, ou representar um processo independente de inflamação na patogénese da SS. Esta observação, pode ter implicações significativas na avaliação e tratamento-alvo da SS. (Nikolov, Illei 2009).

“Apesar de a SS ser uma doença crónica comum, os factores de prognóstico e a sobrevida foram determinados apenas recentemente. O aparecimento de artrite, fenómeno de Raynaud, nefrite intersticial, envolvimento pulmonar e hepático no início da doença têm geralmente uma evolução favorável. Púrpura, glomerulonefrite, níveis diminuídos de C4 e crioglobulinemia mista monoclonal foram identificados como factores de mau prognóstico. A mortalidade dos pacientes com PSS comparada a população normal está aumentada apenas naqueles com factores de mau prognóstico.” (Tzioufas et al. 2003 cit in Gomes 2008).

Os pacientes com SS fazem um uso elevado dos serviços de cuidados de saúde, os custos que um paciente com SS acarreta, para um hospital, em testes de diagnóstico, terapias e infra-estruturas são grandes. Como se tratam de doentes crónicos, com terapias caras e que são seguidos durante anos, o custo continua a aumentar com o passar do tempo e o agravamento da doença. (Callaghan et al.2007).

III - Conclusão

A SS continua a ser uma doença complexa e fascinante, pois em diferentes aspectos, constitui um constante desafio para os seus investigadores. (Patto 2008).

A origem e patogénese desta doença auto-imune estão envoltas num mistério que suscita todo o tipo de hipóteses etiológicas.

A taxa de prevalência desta doença a nível mundial, embora seja baixa, tem um valor significativo e afecta principalmente o sexo feminino em idade pós-menopausa.

Trata-se de uma linfadenopatia de carácter auto-imune que afecta extensivamente o tecido glandular lacrimal e salivar.

A doença divide-se em PSS e SSS, sendo que, a PSS ocorre isoladamente, mas com o desenvolver da patologia, pode associar-se a outras doenças degenerativas do tecido conjuntivo; a SSS ocorre simultaneamente com outra doença reumática, por exemplo a AR.

As manifestações clínicas abrangem quase todos os sistemas de órgãos e variam de gravidade consoante o local e o paciente afectado.

Existem muitos exames complementares de diagnóstico que são fundamentais na descoberta da doença.

Os doentes apresentam índices de qualidade de vida muito baixos, pois o comprometimento funcional que os sintomas acarretam é muito grande.

A nível ocular, se os sintomas não forem cuidadosamente tratados em tempo útil, recorrendo a cuidados de protecção oculares básicos, fármacos e cirurgias, os pacientes correm o risco de perder a visão.

O agravamento da saúde da cavidade oral é notório, e muitas vezes são os médicos dentistas os primeiros a suspeitar e diagnosticar a patologia.

Ao se observar a cavidade oral de um paciente com SS, nota-se de imediato o elevado grau de desidratação mucosa e, em consequência disso, o paciente queixa-se de halitose; são observáveis cáries extensas em regiões atípicas, problemas periodontais graves e infecções oportunistas por fungos.

A reabilitação oral de um paciente com SS é um desafio complicado, visto que a adesão protética está francamente diminuída devido à falta de saliva.

Estes pacientes também acabam por se isolar socialmente pois o contacto com outros está dificultado por causa da sensação de boca seca.

São doentes poli medicados, que apenas têm como promessa terapêutica o alívio da sua sintomatologia.

Embora a oferta de medicamentos para ajudar a melhorar a qualidade de vida seja muito grande, como a medicação é tomada cronicamente, a longo prazo, os doentes acabam por ser vítimas de efeitos secundários adversos.

Felizmente a evolução e investigação terapêutica neste campo está muito avançada e existem muitos fármacos promissores em estudo.

Para terminar, fica latente o desafio de aprofundar este tema num futuro próximo, pois a informação existente é tão vasta e trata-se de uma temática tão abrangente e estimulante para a investigação, o que leva a pensar em encarar este trabalho de fim de licenciatura não como o término de uma etapa, mas sim como o início de uma nova, o alargamento de horizontes com o propósito de ajudar os futuros pacientes de alguma forma.

IV – Bibliografia

Aleva, N. “et alii”. (2007). Hiposalivación Inducida Por Drogas Antihipertensivas. *Acta Odontológica Venezolana*, 47(1), pp. 2.

Alpöz, E. “et alii”. (2008). The Efficacy of Xialine® in Patients With Sjögren’s Syndrome: A Single-blind, Cross-over Study. *Clinical Oral Investigation*, 12, pp. 166.

Anaya, J. “et alii”. (2006). Genetic Basis of Sjögren’s Syndrome. How Strong is The Evidence? *Clinical and Developmental Immunology*, 13(2-4), pp. 209; 210.

Andersson, A. (2009). Genetic Control of The Disease in an Experimental Model For Sjögren’s Syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, 11(1), pp. 1.

Aragón, S. (2005). La Nutrición Del Paciente Com Xerostomía. *Farmacia Profesional*, 19(6), pp. 54; 58; 59.

Arkfeld, D. (2008). The Potential utility of B-cell-directed Biologic Therapy in Autoimmune Diseases. *Rheumatology*, 28, pp. 205; 206.

Azarisman, S. Heselynn, H. (2007). Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Parotiditis And Secondary Sjögren’s Syndrome. *Singapore Medical Journal*, 48(2), pp.61.

Barboza, M. “et alii”. (2008). Correlação Entre Sinais e Sintomas de Olho Seco em Pacientes Portadores da Síndrome de Sjögren. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 71(4), pp. 548.

Barcellos, K. “et alii”. (2005). Histopatologia e Imunopatologia de Glândulas Salivares Menores de Pacientes Com Síndrome de Sjögren. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 45(4), pp. 216.

Bascones, A. “et alii”. (2007). Conclusiones Del Simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral Sobre “Xerostomía. Síndrome de Boca Seca. Boca Ardiente”. *Avances en Estomatología*, 23(3), pp. 121.

Bave, U. “et alii”. (2005). Activation of The Type I Interferon System in Primary Sjögren’s Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 52(4), pp. 1185; 1186.

Borges, C. Sousa, R. (2005). Atualização em Síndrome de Sjögren. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 45(5), pp. 324.

Boursinos, L. “et alii”. (2009). Do Steroids, Conventional Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Selective Cox-2 Inhibitors Adversly Affect Fracture Healing? *Journal of Musculoskeletal Interact*, 9(1), pp. 44.

Bowman, S. “et alii”. (2004). Measurement of Fatigue And Discomfort in Primary Sjögren’s Syndrome Using a New Questionary Tool. *Rheumatology*, 43, pp. 758.

Bredberg, A. “et alii”. (2005). Sjögren’s Syndrome And The Danger Model. *Rheumatology*, 44, pp. 965; 967.

Bruix, A. “et alii”. (2006). Eficácia de la Carboximetilcelulosa Sódica Para el Tratamiento Del Síndrome Del Ojo Seco. *Arquivos da Sociedade Espanhola de Oftalmologia*, 81, pp. 91.

Callaghan, R. “et alii”. (2007). Direct Healthcare Costs And Predictors of Costs in Patients With Primary Sjögren’s Syndrome. *Rheumatology*, 46, pp. 110.

Caffery, B. “et alii”. (2007). MUC16 Expression in Sjögren’s Syndrome, KCS And Control Subjects. *Molecular Vision*, 14, pp. 2547; 2548; 2552.

Chiesa, F. (2008). Salivary Gland Diseases a Challenge For GP’s And Surgeons. *Acta Odontológica Itálica*, 28, pp.256.

Christodoulou, M. “et alii”. (2008). Fox3+ T-Regulatory Cells in Sjögren’s Syndrome. *The American Journal of Pathology*, 173(5), pp. 1389.

Cohen, P. (2006). Stopping Traffic in Sjögren’s Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 54(4), pp. 1061.

Cristianne, A. “et alii”. (2007). Síndrome de Sjögren: Relato de um Caso. *Scientia Médica*, 17(2), pp. 99.

Cruvinel, W. “et alii”. (2008). Células T Regulatórias Naturais (Tregs) em Doenças Reumáticas. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 48(6). pp. 343.

Curro, F. (2008). Gum Chewing as na Adjunct to Use of Medications. *Journal of The American Dental Association*, 139, pp. 6s; 7s.

Daridon, C. “et alii”. (2007). Aberrant Expression of BAFF by B Lymphocytes Infiltrating The Salivary Glands of Patients With Primary Sjögren’s Syndrome, *Arthritis & Rheumatism*, 56(4), pp. 1134.

Delaleu, N. “et alii”. (2008). Inhibition of Experimental Sjögren’s Syndrome Through Immunization With Hsp60 And Its Peptide Amino Acids 437-460. *Arthritis & Rheumatism*, 58(8), pp. 2319.

Dawes, C. (2008). Salivary Flow Patterns And The Health of Hard And Soft Oral Tissues. *Journal of The American Dental Association*, 139, pp. 18s-23s.

Dawson, L. “et alii”. (2004). Hydroxychloroquine Therapy in Patients With Primary Sjögren’s Syndrome May Improve Salivary Gland Hypofunction by Inhibition of Glandular Cholinesterase. *Sociedade Britânica de Reumatologia*, 44, pp. 449.

Dawson, L. “et alii”. (2005). Antimuscarinic Antibodies in Sjögren’s Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 52(10), pp. 2984.

Dawson, L. Fox, P. Smith, P. (2006). Sjögren's Syndrome – The Non Apoptotic Model of Glandular Hypofunction. *Rheumatology*, 45, pp. 796.

DePaola, D. (2008). Saliva – The Precious Body Fluid. *Journal of The American Dental Association*, 139, pp. 5s.

Devauchelle-Pensec, V. “et alii”. (2007). Improvement of Sjögren's Syndrome After Two Infusions of Rituximab (Anti-CD20). *Arthritis & Rheumatism*, 57(2). pp. 316.

Dosch, HM. “et alii”. (2002). Primary Sjögren's Syndrome Oral Deficiency of ICA69. *Lancet ocls*, 360(9339), pp 1039-1069.

Duarte, M. “et alii”. (2007). Nível de Testosterona Total em Mulheres Pós-Menopausa Com Olho Seco. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 70(3), pp. 466.

Elias, M. Ferriani, M. (2006). Historical And Social Aspects of Halitosis. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 14(5), pp. 822.

Ek, M. “et alii”. (2006). Increased Extracellular Levels of The Novel Proinflammatory Cytokine High Mobility Group Box Chromossomal Protein 1 in Minor Salivary Glands of Patients With Sjögren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 54(7), pp. 2289.

Estêvão, M. “et alii”. (2008). Complicações em Clientes Portadores da Síndrome de Sjögren.

Feio, M. Sapeta, P. (2005). Xerostomia em Cuidados Paliativos. *Acta Médica Portuguesa*, 18, pp. 459; 460; 461; 463; 464; 465.

Feldberg, S. “et alii”. (2008). Diagnóstico e Tratamento da Síndrome de Sjögren. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 69(6), pp. 961.

Feldberg, S. “et alii”. (2008). Reproducibilidade na Classificação do Teste de Cristalização do Filme Lacrimal em Pacientes Com Síndrome de Sjögren. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 71(2), pp. 229.

Fernandez-Barboza, F. “et alii”. (2009). Degeneración Marginal Pelúcida y Úlcera Corneal Asociadas a Síndrome de Sjögren. *Revista Médica Mexicana*, 47(1), pp. 81.

Freitas, T. “et alii”. (2004). Síndrome de Sjögren: Revisão de Literatura e Acompanhamento de um Caso Clínico. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 70(2), pp. 283; 284; 285; 288.

Gallardo, J. (2008). Xerostomía: Etiología, Diagnóstico y Tratamiento. *Revista Médica Mexicana de Seguro Social*, 46(1). pp. 109; 110; 112.

Gillespie, K. “et alii”. (2008). Effects of Oral Consumption of Green Tea Polyphenol EGCG in a Murine Model for Human Sjögren’s Syndrome, an Autoimmune Disease. *National Institutes of Health*, 83(17-18), pp. 2; 10.

Gluszko, P. Bielinska, A. (2009). Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs And The Risk of Cardiovascular Diseases. *Arquivos Médicos Polacos*, 119(4), pp. 231.

Gomes, R. (2008). Elementos Básicos do Diagnóstico e da Terapêutica da Síndrome de Sjögren. *Temas de Reumatologia Clínica*, 9(1), pp. 7; 9.

Gottenberg, J. “et alii”. (2004). Association of Transforming Growth Factor β 1 And Tumor Necrosis Factor α Polymorphisms With Anti-SSB/La Antibody Secretion in Patients With Primary Sjögren’s Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 50(2). pp. 570.

Guobis, Z. “et alii”. (2008). Aspects of Xerostomia Prevalence And Treatment Among Rheumatic Inpatients. *Kaunas University Medical Hospital*, 44(12), pp. 960; 961.

Haraszthy, V. “et alii”. (2007). Identification of Oral Bacterial Species Associated With Halitosis. *Journal of The American Dental Association*, 138, pp. 1113; 1120.

Herrera-Esparza, R. “et alii”. (2008). Apoptosis And Cell Proliferation: The paradox of Salivary Glands in Sjögren’s Syndrome. *Acta Portuguesa de Reumatologia*, 33, pp. 300.

Hilditch, C. “et alii”. (2008). Upper Airway Surface Tension But Not UpperAirway Collapsibility is Elevated in Primary Sjögren’s Syndrome. *Sleep*, 31(3), pp. 367; 372.

Hocevar, A. “et alii”. (2005). Ultrasonographic Changes of Major Salivary Glands in Primary Sjögren’s Syndrome. Diagnostic Value of a Novel Scoring System. *Rheumatology*, 44, pp. 771.

Hsu, S. Dickinson, D. (2006). A New Approach to Managing Oral Manifestations of Sjögren’s Syndrome And Skin Manifestations of Lupus. *Journal of Biochemistry And Molecular Biology*, 39(3), pp. 232; 233.

Islam, B. Khan, S. Khan, A. (2007). Dental Caries: From Infection To Prevention. *Medical Science Monit*, 13(11), pp. 197; 199.

Jin, L. Chiu, G. Corbet, E. (2003). Are Periodontal Diseases Risk Factors For Certain Systemic Disorders-What Matters to Medical Practitioners? *Hong Kong Medical Journal*, 9(1), pp. 31; 32;

Jonsson, M. Skarstein, K. (2008). Follicular Dendritic Cells Confirm Lymphoid Organization in The Minor salivary Glands of Primary Sjögren’s Syndrome. *Jornal de Patologia e Medicina Oral*, 37, pp. 515.

Junior, L. “et al”. (2005). Condição Oral Dos Pacientes Com Síndrome de Sjögren: Uma Revisão Sistemática. *Revista Odontociência*, 20(49). pp. 211.

Kassan, S. Moutsopoulos, H. (2004). Clinical Manifestations And Early Diagnosis of Sjögren’s Syndrome. *Arquivos de Medicina Interna*, 164, pp. 1275-1283.

Kohashi, M. “et alii”. (2008). Effective Treatment With Oral Administration of Rebamipide in a Mouse Model of Sjögren’s Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 58(2), pp. 398.

Kok, M. “et alii”. (2003). Use Of Localized Gene Transfer to Develop New Treatment Strategies For The Salivary Component of Sjögren’s Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 62, pp. 1038; 1039.

Korn, G. “et alii”. (2002). Correlação Entre o Grau de Xerostomia e o Resultado da Sialometria em Pacientes com Síndrome de Sjögren. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 68(5), pp. 625; 626.

Kwon, Y. “et alii”. (2006). Involvement of Specific Laminins And Nidogens in The Active Remodeling of The Basal Lamina of Labial Salivary Glands From Patients With Sjögren’s Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 54(11), pp. 3465.

Kovács, L. “et alii”. (2005). Clinical Associations of Autoantibodies to Human Muscarinic Acetylcholine Receptor 3(213-228) in Primary Sjögren’s Syndrome. *Rheumatology*, 44, pp. 1021.

Labbé, A. Bringole-Baudoin, F. Baudoin, C. (2007). Méthodes d’évaluation de le Surface Oculaire Dans Les Syndromes Secs. *Jornal Francês de Oftalmologia*, 30(1), pp. 77.

Laine, M. “et alii”. (2007). Low Salivary Dehydroepiandrosterone and Androgen-Regulated Cysteine-Rich Secretory Protein 3 Levels in Sjögren’s Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 56(8), pp. 2576.

Lafurie, G. “et alii”. (2009). Biotechnological Advances in Neuro-Electro-Estimulation For The Treatment of Hyposalivation And Xerostomia. *Medical Oral Pathology Clinical Biology*, 14(2), pp. E77; E78; E79.

Lee, P. “et alii”. (2004). The Aetiology And Treatment of Oral Halitosis: An Update. *Hong Kong Medical Journal*, 10(6), pp. 415, 416, 417.

Lemp, M. (2008). Management of Dry Eye Disease. *The American Journal of Managed Care*, 14(3), pp. S88.

Leung, K. Leung, W. McMillian, A.(2007). Supra-Gingival Microbiota in Sjögren's Syndrome. *Clinical Oral Investigation*, 11, pp. 415; 416.

Leung, K. “et alii”. (2007). Sjögren's Syndrome Sufferes Have Increased Oral Yeast Levels Despite Regular Dental Care. *Oral Disease*, 14, pp. 163.

Limares, F. Soler, R. Filho, I. (2005). Manifestações de Linfoma na Síndrome de Sjögren: Existe Relação? *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 71(2), pp. 343.

Lopes, F. “et alii”. (2008). Estudo Sobre Xerostomia, Fluxo Salivar e Enfermidades Sistêmicas em Mulheres na Pós-Menopausa. *Revista Geral Odontologia*, 56(2), pp. 128.

Luiquidato, B. Soler, R. Filho, I. (2006). Avaliação da Sialometria e Cintilografia de Glândulas Salivares em Pacientes Com Boca Seca. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 72(1), pp. 117.

Luiquidato, B. Soler, R. Filho, I. (2005). Avaliação da Sialometria e Biópsia de Glândula Salivar Menor na Classificação de Pacientes com Síndrome de Sjögren. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 71(3), pp. 347.

Luz, K. Souza, D. Cioconelli, R. (2007). Vacinação em Pacientes Imunossuprimidos e com Doenças Reumatológicas Auto-Imunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 47(2), pp. 108.

Mansour, M. Cox, S. (2006). Patients Presenting to The General Practitioner With Pain of Dental Origin. *Medical Journal of Australia*, 185(2), pp. 66.

Margaix-Muñoz, M. “et alii”. (2009). Sjögren's Syndrome of The Oral Cavity. Review and Update. *Medical Oral Patholgy Clinical Biology*, 1(14), pp. E325-E329.

Mariette, X. “et alii”. (2004). Inefficacy of Infliximab in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 50(4), pp. 1270.

Martín-Aragón, S. (2005). La Nutrición Del Paciente Com Xerostomía. *Nutrifarmácia*, 19(6), pp. 54; 58; 59.

Martínez, S. “et alii”. (2003). Corticoides: Su uso en Patología de la Mucosa Oral. *Medicina Oral*, 8, pp. 248; 249; 253.

Mathews, S. Kurien, B. Scofield, R. (2008). Oral Manifestations of Sjögren’s Syndrome. *Journal Dental Res*, 87(4). pp. 309.

Mavragani, C. “et alii”. (2007). Augmented Interferon- α Pathway Activation in Patients With Sjögren’s Syndrome Treated With Etanercept. *Arthritis & Rheumatism*, 56(12), pp. 2.

Meijer, J. “et alii”. (2007). The Future of Biologic Agents in The Treatment of Sjögren’s Syndrome. *Revista de Alergologia e Imunologia*, 32, pp. 293.

Nguyen, D. “et alii”. (2008). Common Dental Infections in The Primary Care Setting. *American Family Phsician*, 77(6), pp. 798; 800.

Nguyen, C. “et alii”. (2009). Differential Gene Expression in The Salivary Gland During Development And Onset of Xerostomia in Sjögren’s Syndrome-like Disease of The C57BL/6.NOD-Aec1Aec2 Mouse. *Arthritis Research & Therapy*, 11(2), pp. 2.

Niemelä, R. “et alii”. (2004). Ultrasonography of Salivary Glands in Primary Sjögren’s Syndrome. A Comparison With Magnetic Ressonance Imaging And Magnetic Ressonance Sialography of Parotid Glands. *Rheumatology*, 43, pp. 878.

Nikolov, N. Illei, G. (2009). Pathogenesis of Sjögren’s Syndrome. *Current Opinion Rheumathology*, 21(5), pp. 1; 2; 3; 5; 6.

Normura, R. “et alii”. (2007). Repeated Bacteraemia Caused by Streptococcus Mutans in a Patient With Sjögren’s Syndrome. *Journal of Medical Microbiology*, 56, pp. 988.

Onigushi, Y. (2007). Recent Advances in Immunopathophysiology of Interleukin-6: An Innovative Therapeutic Drug, Tocilizumab (Recombinant Humanized Anti-Human Interleukin-6 Receptor Antibody), Unveils The Mysterious Etiology of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Biology Pharmaceutic Bull*, 30(11), pp. 2003.

Paola, P. “et alii”. (2005). Increased Acinar Damage of Salivary Glands of Patients With Sjögren’s Syndrome is Paralleled by Simultaneous Imbalance of Matrix Metalloproteinases 1 And matrix Metalloproteinase 9/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 Ratios. *Arthritis & Rheumatism*, 52(9), pp. 2751.

Patto, J. (2008). Síndrome de Sjögren Com os Seus Segredos Por Desvendar. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 33, pp. 389; 390.

Paúl, S. “et alii”. (2008). Síndrome de Sjögren: Revisión Clínica Com Ênfasis en Las Manifestaciones Dermatológicas. *Revista Colombiana de Reumatologia*, 15(1), pp.35; 36.

Pedrazas, C. Azevedo, M. Torres, S. (2007). Manejo do Paciente Com Hipossalivação. *Revista Perio News*, 1(4), pp. 372.

Peluso, G. “et alii”. (2007). Proteomic Study of Salivary Peptides And Proteins in Patients With Sjögren’s Syndrome Before And After Pilocarpine Treatment. *Arthritis and Rheumatism*, 56(7), pp. 2216.

Pereira, D. (2006). Manifestações Otorrinolaringológicas Nas Doenças Reumáticas Auto-Imunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 46(2), pp. 123.

Pers, J. “et alii”. (2005). Is Periodontal Disease Mediated by Salivary BAFF in Sjögren’s Syndrome? *Arthritis & Reumatism*, 52(8), pp 2411; 2414.

Ping, L. Ogawa, N. Sugai, S. (2005). Novel Role of CD40 in Fas-Dependent Apoptosis of Cultured Salivary Epithelial Cells From Patients With Sjögren’s Syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 52(2), pp. 573; 574.

Pinheiro, M. “et alii”. (2007). Uso Oral do Óleo de Linhaça (*Linum Usitatissimum*) no Tratamento do Olho Seco de Pacientes Portadores da Síndrome de Sjögren. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 70(4), pp. 650; 651.

Pupo, D. (2002). Proposta de um Método Prático de Sialometria. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 68(2), pp. 220; 221.

Puy, C. (2006). The Role of Saliva in Maintaining Oral Health As an Aid to Diagnosis. *Medical Oral Pathology Clinical Biology*, 11, pp. E450.

Quinto, G. Campos, M. Beherns, A. (2007). Autologus Serum For Ocular Surface Diseases. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 71(6), pp. 47; 48.

Ramos-Casals, M. Brito-Zerón, P. (2007). Emerging Biological Therapies in Primary Sjögren’s Syndrome. *Rheumatology*, 46, pp. 1390; 1391; 1392; 1393.

Ramos-Casals, M. Tzioufas, A. Font, J. (2004). Primary Sjögren’s Syndrome: New Clinical And Therapeutic Concepts. *Rheumatology*, 64, pp. 348; 349.

Ramos-Casals, M. “et alii”. (2005). Primary Sjögren’s Syndrome: Current and Emergent Aetiopathogenic Concepts. *Rheumatology*, 44, pp. 1354.

Ramos-Casals, M. “et alii”. (2007). Hypocomplementaemia as an Immunological Marker of Morbidity And Mortality in Patients With Primary Sjögren’s Syndrome. *Rheumatology*, 44, pp. 89.

Rao, P. Knaus, E. (2008). Evolution of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDS): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. *Journal Pharmaceutic Science*, 11(2). pp. 81s.

Rehman, H. (2003). Sjögren’s Syndrome. *Yonsei Medical Journal*, 44(6), pp. 947; 948.

Reksten, T. (2009). Cytokine And Autoantibody Profiling Related to Histopathological Features in Primary Sjögren’s Syndrome. *Rheumatology*, 48, pp. 1105.

Rio, A. Nicolla, E. Teixeira, A. (2007). Halitosis – An Assessment Protocol Proposal. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 73(6), pp. 836.

Rosen, A. “et alii”. (2004). Altered Autoantigen Structure in Sjögren’s Syndrome: Implications For The Pathogenesis Of Autoimmune Tissue Damage. *Revista Biologia e Medicina Oral*. 15(3). pp. 156.

Sankar, V. “et alii”. (2004). Etanercept in Sjögren’s Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 50(7), pp 2240.

Scagliusi, M. “et alii”. (2006). Sjögren’s Syndrome: Apoptosis by Anti-SSA and anti-SSB Antibodies. *Reumatismo*, 58(2), pp. 165.

Seitsalo, H. “et alii”. (2007). Effectiveness of Low-Dose Doxycycline (LDD) on Clinical Symptoms of Sjögren’s Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Cross-Over Study. *Journal of Negative Results in Biomedicine*, 6(11), pp. 1; 2.

Sfrizo, P. “et alii”. (2006). Epithelial CXCR3-B Regulates Chemokines Bioavailability in Normal, But Not Sjögren’s Syndrome, Salivary Glands¹. *The Journal of Immunology*, 176, pp. 2581.

Shirota, Y. Illei, G. Nokolov, N. (2008). Biologic Treatments For Systemic Rheumatic Diseases. *Oral Diseases*, 14(3). pp. 1; 2;

Silvestre, F. “et alii”. (2009). Presence of Fibronectin Peptides in Saliva of Patients With Sjögren’s Syndrome: A Potential Indicator of Salivary Gland Destruction. *Journal of Oral Medicine And Pathology*, 14(8). pp. e369.

Stewart, C. “et alii”. (2008). Salivary Dysfunction And Quality Of Life in Sjögren’s Syndrome. *Journal of The American Dental Association*, (139), pp.292.

Soares, E. França, V. (2005). Transplante de Glândulas Salivares Labiais no Tratamento do Olho Seco Grave. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 68(4), pp. 482.

Strömbeck, B. Theander, E. e Jacobsson, L. (2007). Effects of Exercise on Aerobic Capacity and Fatigue in Women With Sjögren's Syndrome. *Rheumatology*, 46, pp. 868.

Süleyman, H. Dermican, B. Karagöz, Y. (2007). Anti-inflammatory And Side Effects of Cyclooxygenase Inhibitors. *Pharmacological Reports*, 59, pp. 247.

Surna, A. "et alii". (2009). Lysozyme and Microbiota in Relation to Gengivitis And Periodontitis. *Medical Science Monit*, 15(2), pp. CR67.

Tanigushi, H. "et alii". (2008). Sjögren's Syndrome With Multiple Cystic Lesions And Pulmonary Arteriovenous Fistulae. *Jornal de Medicina Interna*, 47, pp. 2087.

Thomas, E. "et alii". (2007). The Etiology And Pathogenesis of Periodontitis Revisited. *Journal of Applied Science*,

Torre, V. "et alii". (2007). Nuevas Formulaciones Para el Tratamiento Del Ojo Seco. *Arquivos de Oftalmología*, 82, pp. 397.

Turner, M. e Ship, A. (2008). Dry Mouth And It's Effects On The Oral Health of Eldery People. *Journal of The American Dental Association*, 138, pp. 17s; 18s.

Turner, M. Jahangiri, L. e Ship, A. (2008). Hyposalivation, Xerostomia And The Complete Denture. *Journal of The American Dental Association*, 139, pp. 146; 147; 148.

Villani, E. "et alii". (2007). The Cornea in Sjögren's Syndrome: An In Vivo Confocal Study. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*, 48(5), pp. 2017; 2021.

Waldeburger, J. Firestein, G. Garden of Therapeutic Delights: New Targets in Rheumatic Diseases. *Arthritis Research Therapy*. 11(1). pp. 5.

V - Anexos:

1 - Glossário de Termos de Imunologia:

Anticorpo: Proteína da família das imunoglobulinas que se liga a um antígeno.

Antígeno: Qualquer molécula que se liga especificamente a um anticorpo (self ou estranho).

Apoptose: Morte celular programada. A morte apoptótica é um processo silencioso e eficaz, diferente da necrose e que deriva da interação Fas-FasL. Contribui para manter a homeostasia imunológica eliminando células auto-reactivas por apoptose.

Auto-anticorpo: Anticorpo contra um ou mais antígenos do próprio indivíduo.

BAFF: Estimulador de linfócitos B, é essencial para a sobrevivência das células B e está envolvido em muitos outros aspectos da biologia celular B incluindo a manutenção de centros germinais, mudanças de isotipos e regulação de marcadores específicos de células B.

Células Dendríticas: Derivam de tecido mielóide ou linfóide e dispõem-se por todo o organismo como sentinelas (células langerhans, foliculares, interdigitais, periféricas, tímicas), induzem rapidamente resposta imune após capturarem o antígeno na periferia e o apresentarem à célula T no tecido linfóide; são capazes de polarização da resposta de células T.

Citoquinas: Grupo de proteínas que medeiam as interações complexas entre grupos de células; são moléculas solúveis de baixo peso molecular, proteínas ou glicoproteínas secretadas pelos linfócitos e outras células em resposta a um determinado estímulo. Participam no crescimento e diferenciação celular, na mobilidade, na resposta inflamatória, na hematopoiese, na angiogénese, na quimiotaxia; ao contrário das hormonas não são produzidas por glândulas e secretadas para a circulação, mas sim produzidas localmente por uma série de tecidos e células.

Doença Auto-imune: Resposta imunitária exagerada contra o próprio self; pode ocorrer por falhas nos mecanismos de tolerância aos antígenos-próprios.

Factor de Necrose Tumoral (TNF): Citoquina pró-inflamatória que em altas concentrações pode levar ao choque; induz a coagulação.

Imunidade Inata: Não específica; Tipo de resposta geral, invariável; Velocidade da resposta rápida (horas); Evolução da resposta constante; primeira linha de defesa, inalterável.

Imunidade Adaptativa: Específica; Tipo de resposta selectiva, variável; Velocidade da resposta, demorada, dias, semanas; Evolução da resposta aumentada; desenvolvimento lento mas torna-se rápida.

Imunoglobulinas (Ig): São glicoproteínas de cinco tipos: Ig A, D, E, G, M, com elevada afinidade para o antígeno.

Interleucinas (IL): São citocinas produzidas por leucócitos essencialmente células T e que actuam em leucócitos; vão da IL 1 à 33.

IL-1 e TNF: São citocinas pró-inflamatórias, estruturalmente diferentes, mas com efeitos semelhantes: induzem crescimento e diferenciação B, activam neutrófilos e macrófagos (inflamação), estimulam a hematopoiese, induzem a expressão de outras citocinas (efeito cascata), induzem a proliferação de mediadores inflamatórios (citocinas pró-inflamatórias), induzem a apresentação dos antígenos a células Th; são secretadas pelas células apresentadoras de antígenos, aumentam a expressão das moléculas de adesão: adesinas; efeito sinérgico com IL-6 e são iniciadoras da imunidade celular e humoral, induzem as respostas inflamatórias agudas: hipotálamo – febre (pirogenia) e libertação de ACTH (produção de glucocorticóides).

Linfócitos B: Origem na medula óssea, resposta humoral (produção de anticorpos e Igs), o linfócito B maduro deixa a medula óssea expressando na membrana IgM e IgD, circula até ao baço e nódulos linfáticos, se é activado por um antígeno a célula prolifera

(expansão clonal) e diferencia-se para gerar uma população de células plasmáticas e células B memória.

Linfócitos T: São produzidos no timo a partir de células T precursoras derivadas de células stem na medula óssea. Estes precursores diferenciam-se no timo em linfócitos T maduros que expressam moléculas funcionalmente importantes seguindo depois para os órgãos linfóides secundários aonde sofrem activação e diferenciação.

Linfócitos T CD4+ ou Th (helper): Quando se maturam, geram células efectoras e células memória, com funções, como o próprio nome indica, de ajuda a outras células. O seu papel modulador da imunidade celular faz-se através de citocinas.

Linfócitos T CD8+ ou Tc: células T citotóxicas.

Linfócitos Th1: Produzem IL-2, IFN- γ , TNF α (activadores de Tc e de reacções retardadas) → citocinas pró-inflamatórias.

Linfócitos Th2- IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (activadores de células B) → citocinas anti-inflamatórias.

Moléculas de Adesão: Moléculas que ajudam os leucócitos recirculararem ou a entrarem em tecidos inflamados pois estes necessitam de aderir e extravasar as paredes endoteliais.

Mucinas: Glicoproteínas, principais constituintes do muco.

NOD: “Non-Obese Diabetic” – Estirpe de ratinhos geneticamente desenvolvidos com susceptibilidade a desenvolver diabetes tipo I.

Policlonal: Anticorpos derivados de células B diversas.

Quimiocinas: Citocinas responsáveis pelo recrutamento de células leucocitárias para os tecidos alvo. (Ex: IL-8).