

Sara Cendón Chapela

**Síndrome de Sjögren Primário**  
**Implicações na cavidade oral**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016



Sara Cendón Chapela

**Síndrome de Sjögren Primário**

**Implicações na cavidade oral**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Sara Cendón Chapela

**Síndrome de Sjögren Primário**  
**Implicações na cavidade oral**

Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos  
requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária.

---

## **Resumo**

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma das três patologias autoimunes mais frequentes na população mundial, ainda assim frequentemente infradiagnosticada. Esta síndrome é uma doença autoimune crónica que afeta as glândulas exócrinas, particularmente as glândulas salivares e lacrimais. A SS primária (SSp) afeta especificamente as glândulas exócrinas, enquanto que a SS secundária (SSs) aparece associada a outras patologias autoimunes sistémicas. A SS é caracterizada, histopatologicamente, por um infiltrado inflamatório linfocitário que interfere com a função glandular normal.

Afeta 0,5% da população mundial, sendo claramente mais predominante em mulheres (9:1 versus homens), principalmente por volta dos 50 anos (após a menopausa), ainda que também possa aparecer depois da menarca (entre os 20 e os 30 anos).

Considera-se que a etiologia da SS é multifatorial. Fatores genéticos, ambientais, hormonais e virais estão implicados na sua etiopatogénese.

É muito importante o papel dos Médicos Dentistas no diagnóstico da SSp, uma vez que na maior parte dos casos são eles quem detetam os primeiros sintomas, mais propriamente a boca seca.

Diversos testes auxiliares são utilizados para o diagnóstico desta doença, tais como: o teste de Schimer, o teste de Rosa Bengala, a Sialometria, a Sialografia, a Biópsia das glândulas salivares, entre outros.

A SSp, regra geral, tem um curso não doloroso, sendo a boca seca e a secura ocular as suas duas características clínicas mais salientes. A maior parte das manifestações orais que se apresentam nestes pacientes são resultado de hipofunção das glândulas salivares (da boca seca), tais como: a cárie dentária, a doença periodontal, as infeções fúngicas, entre outras.

Esta doença também se pode associar a problemas a nível sistémico, que podem ser subdivididos em não viscerais (pele, artralgia, mialgia) e viscerais (pulmão, coração, rim, sistema gastrointestinal, sistema endócrino e sistema nervoso central e periférico).

O tratamento é empírico, sintomático e direcionado a tratar as complicações da doença mais inicial, que consiste em limitar os danos da xerostomia e da queratoconjuntivite.

A prevenção dos sintomas a nível oral e ocular é fundamental em pacientes com SSp, para assim terem maior qualidade de vida.

## **Abstract**

Sjögren's Syndrome (SS) is one of the three most common autoimmune diseases in the world, although its underdiagnosis is very frequent. This syndrome is a chronic autoimmune disease that affects the exocrine glands, specifically the salivary and lacrimal glands. Primary SS (pSS) particularly affects the exocrine glands, while Secondary SS (sSS) is associated with other systemic autoimmune pathologies. SS is characterized, histopathologically, by an inflammatory lymphocytic infiltrate that interferes with the normal gland function.

It affects 0,5% of the world population, being clearly more common in women (9:1 versus men), mainly around 50 years old (after the menopause), although it can also appear after the menarche (between 20 and 30 years old).

SS has a multifactorial etiology. Genetic, environmental, hormonal and viral factors are involved in its etiopathogenesis.

The odontologists role is very important in the diagnosis of pSS, as in most cases they are the ones who detect the first symptoms, in particular dry mouth.

Several special tests are used to diagnose this disease, as: Schimer Test, Rose bengal Test, Sialometry, Sialography or Salivary Gland Biopsy, among others.

PSS has usually a not painful development, being dry mouth and eye dryness the most prominent clinical characteristics. The most part of the oral evidences that patients show is consequence of salivary glands hypofunction (dry mouth), as: dental caries, the periodontal disease or the fungal infections, among others.

This disease can be also associated with systemic features, that are classified by non-visceral (skin, arthralgia, myalgia) and visceral (lung, heart, kidney, gastrointestinal system, endocrine system, central and peripheral nervous system).

The treatment is empirical, symptomatic and aimed at dealing with the complications during the early-stage disease that consists of limiting the xerostomia and keratoconjunctivitis sicca damages.

The prevention of the symptoms at the oral and ocular level is essential in pSS patients in order to give them a better quality of life.

## **Dedicatórias**

Dedico este trabalho ao meu avô Rei, a minha tia Morocha e, sobretudo, a minha avó Claudina, que sentiriam muito orgulho por mim. Eles já não estão comigo, mas tenho-os muito presentes.

## **Agradecimentos**

Agradeço a toda a minha família o seu apoio durante estes cinco anos de mestrado, sobretudo aos meus pais por me terem dado a oportunidade de estudar e pela sua paciência e compreensão. Sem eles, nunca seria possível.

Agradeço aos meus amigos, a segunda família que eu escolhi, por conseguirem que o tempo passasse mais depressa, pelo seu carinho, pelos risos e pela sua amizade. Fazendo uma menção especial a minha grande amiga Silvia pela sua enorme ajuda neste projeto.

Agradeço a Rosana van der Plas por ser uma excelente binómia, e também a minha colega Vanessa Rodrigues pela sua grande ajuda.

Agradeço a todos os professores de Medicina Dentária da Universidade Fernando Pessoa por partilhar com todos nós os seus conhecimentos e contribuir para a nossa formação. Em especial quero agradecer à professora Sandra Soares, a minha orientadora neste trabalho, pela sua ajuda e dedicação.

## **Abreviaturas e Siglas**

ACR – *American College of Rheumatology*

AECG – Grupo de Consenso Europeu - Americano

BAFF – Fator ativador de células B

BLyS – Estimulador de linfócitos B

DHEA - Dehidroepiandrosterona

DHEA-S - Sulfato de dehidroepiandrosterona

QS – Queratoconjuntivite seca

HIV – Vírus de imunodeficiência humana

HTLV-1 – Vírus linfotrópico de células T humanas Tipo-1

IFN- Interferão

IgA – Imunoglobulina A

LNH – Linfoma não-Hodgkin

MALT – Tecido linfoide associado às mucosas

SGUS - Ultrasonografia

SS – Síndrome de Sjögren.

SSp – Síndrome de Sjögren Primário.

SSs – Síndrome de Sjögren Secundário.

VEB – Vírus Epstein-Barr

VHC – Vírus da hepatite C

# Índice

I.	Introdução .....	6
II.	Desenvolvimento.....	8
1.	Material e métodos .....	8
2.	Síndrome de Sjögren.....	9
2.1.	Formas de apresentação.....	11
2.1.1.	Síndrome de Sjögren primário .....	11
2.1.2.	Síndrome de Sjögren secundário.....	11
2.2.	Considerações históricas .....	12
3.	Síndrome de Sjögren Primário.....	15
3.1.	Epidemiologia.....	15
3.2.	Etiopatogénese.....	17
3.3.	Histopatologia.....	22
3.4.	Crítérios de diagnóstico.....	24

3.5.	Exames complementares de diagnóstico .....	30
3.5.1.	Exames de diagnóstico oral .....	30
3.5.2.	Exames de diagnóstico ocular .....	34
3.6.	Características clínicas .....	35
3.6.1.	Manifestações orais .....	36
3.6.2.	Manifestações oculares .....	45
3.6.3.	Outras manifestações.....	46
3.7.	Prevenção dos sintomas nos pacientes com SSp.....	50
3.7.1.	Prevenção na cavidade oral .....	50
3.7.2.	Prevenção ocular .....	52
3.8.	Tratamento.....	53
3.8.1.	Tratamento na cavidade oral .....	55
3.8.2.	Tratamento ocular .....	58
3.8.3.	Tratamento das condições extraglandulares.....	59

3.9. Prognóstico .....	65
III. Conclusão .....	66
IV. Bibliografia .....	68

## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1:</b> Critérios de San Francisco para SS Primário e Secundário.....	25
<b>Tabela 2:</b> Critérios de San Diego para SS. ....	26
<b>Tabela 3:</b> Critérios de Classificação da AECG para o diagnóstico do SSp. ....	27
<b>Tabela 4:</b> Critérios de diagnóstico da American College of Rheumatology e a <i>Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance</i> para a SSp. ....	29
<b>Tabela 5:</b> Novas e possíveis abordagens terapêuticas na SS primária utilizando agentes biológicos .....	61
<b>Tabela 6:</b> Indicações clínicas para o uso de rituximab na SSp.....	62

## **Índice de Figuras**

**Figura 1:** Vias celulares e moleculares envolvidas na patogénese da SS..... 23

## **I. Introdução**

Esta monografia tem como propósito abordar a Síndrome de Sjögren (SS), que é uma das doenças autoimunes mais frequentes na atualidade (Moutsopoulos e Tzioufas, 1994; Margaix-Muñoz et al., 2009 *cit. in.* Soto-Rojas e Kraus, 2001).

Ainda que podem ser definidas duas formas de apresentação da SS.: esta pode acontecer de forma isolada, SS primário (SSp), ou em associação com outras doenças autoimunes, SS secundário (SSs), foi decidido abordar só a SSp uma vez que esta, quando acontece, é frequentemente subvalorizada (Rehman, 2003; Margaix-Muñoz et al., 2009).

As características clínicas da SSp envolvem uma larga variedade de glândulas em órgãos, incluindo pele, olhos, cavidade oral e glândulas salivares, e mais raramente, sistemas, incluindo sistema nervoso, músculo-esquelético, geniturinário e vascular. Neste trabalho irá ser abordada doença a nível oral devido à sua relação com a Medicina Dentária (Rehman, 2003).

É muito importante o papel dos Médicos Dentistas no diagnóstico da SSp, uma vez que na maior parte dos casos são eles quem detetam os primeiros sintomas, mais propriamente a boca seca (López-Pintor et al., 2015).

Não existe uma cura para a SSp uma vez que não há nenhum tratamento que consiga reduzir ou restaurar os danos causados às glândulas (Mathews, et al., 2008). Sendo assim o tratamento é dirigido aos seus sintomas (Rehman, 2003).

Os objetivos específicos deste trabalho assentam no desenvolvimento das seguintes questões: O que é a SS? Quais as suas formas de apresentação? Considerações Históricas. Qual a sua etiologia? Qual a sua etiopatogénese? Qual a sua histopatologia? Quais os seus critérios de diagnóstico? Quais os exames complementares para o seu

diagnóstico a nível oral e ocular? Quais as suas características clínicas a nível oral, ocular e extraglandular? Como prevenir os seus sintomas a nível oral e ocular? Qual o seu tratamento a nível oral, ocular e das suas condições extraglandulares? Qual o seu prognóstico?

## **II. Desenvolvimento**

### **1. Material e métodos**

Na realização deste trabalho efetuou-se uma revisão bibliográfica da literatura existente relacionada com o tema. Com esse intuito foi realizada uma pesquisa nas bases bibliográficas *PubMed/NCBI* e *B-On* e também na *Google Scholar*.

Na pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras chave: “*sjögren’s syndrome AND oral cavity*”, “*primary sjögren’s syndrome AND oral cavity*”, “*primary sjögren’s syndrome AND treatment*”, “*primary sjögren’s syndrome AND review*”, “*primary sjögren’s syndrome AND epidemiology*”, e “*primary sjögren’s syndrome AND classification*”.

Foram usados **32** artigos (dos quais 25 são escritos em inglês, 1 em português e 6 em espanhol), publicados desde 2000 até 2016.

## 2. Síndrome de Sjögren

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma das doenças autoimunes mais frequentes (Moutsopoulos e Tzioufas, 1994; Margaix-Muñoz et al., 2009 *cit. in.* Soto-Rojas e Kraus, 2001). No entanto, a sua habitual sintomatologia, especialmente em estádios evolutivos iniciais, faz com que seja, frequentemente, infradiagnosticada (Ramos-Casals et al., 2005).

“SS é uma doença sistêmica autoimune crônica que afeta às glândulas exócrinas, particularmente as glândulas lacrimais e salivares. É caracterizada por um infiltrado inflamatório linfocitário que interfere com a função glandular normal” (Gavaldá-Esteve, 2006 *cit. in.* Margaix-Muñoz et al., 2009).

A SS é uma doença autoimune crônica das glândulas exócrinas com infiltrados linfocitários associados às glândulas afetadas (Fox, 2005).

Como referido acima, a SS caracteriza-se por uma infiltração linfocitária periepitelial das glândulas lacrimais e salivares que causa a destruição do tecido glandular e produz secura na mucosa (Moutsopoulos, 1994 *cit. in.* Goules et al., 2014).

Estes infiltrados originam uma destruição progressiva das glândulas exócrinas, com a sucessiva diminuição das secreções glandulares e a aparição de sintomatologia relacionada com a secura das mucosas alteradas. A hiperatividade de linfócitos B periféricos é o principal fator imunológico presente na SS (Hansen et al., 2003 *cit. in.* Ramos-Casals et al., 2005).

A ativação contínua das células B é consistente nos pacientes com SS, sendo os órgãos alvo invadidos pelas células B e mais tardiamente as T, e destruídos posteriormente (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

É uma doença autoimune comum e de progressão lenta que pode apresentar manifestações específicas e sistêmicas (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

Nesta síndrome são descritos como sintomas a xerofthalmia e a xerostomia devido a esses mesmos infiltrados linfocitários nas glândulas lacrimais e salivares (Rehman, 2003).

“Os sintomas mais frequentes e iniciais são a secura ocular e oral, ainda que também se podem desenvolver manifestações extraglandulares, músculo-esqueléticas, pulmonares, gástricas, hematológicas, dermatológicas, renais e neurológicas” (Goules et al., 2014; Reksten et al., 2014 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

## **2.1. Formas de apresentação**

Podem ser definidas duas formas de apresentação da SS.: esta pode acontecer de forma isolada, SS primário, ou em associação com outras doenças autoimunes, SS secundário (Rehman, 2003; Margaix-Muñoz et al., 2009)

### **2.1.1. Síndrome de Sjögren primário**

Considera-se primário quando acontece de forma isolada (González et al., 2014; Reksten et al., 2014 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

SSp é caracterizado por queratoconjuntivite seca e hipossalivação (Gavaldá-Esteve et al., 2006; Von Bültzinslöwen et al., 2007 *cit. in.* Margaix-Muñoz et al., 2009)

### **2.1.2. Síndrome de Sjögren secundário**

Considera-se a SS secundária quando em associação com outras doenças autoimunes como a artrite reumatoide ou o lúpus eritematoso sistémico (González et al., 2014; Reksten et al., 2014 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

O SSs é caracterizado por queratoconjuntivite seca e hipossalivação e pela presença adicional de sintomatologia relacionada com doenças do tecido conetivo, como referido acima, a artrite reumatoide ou o lúpus eritematoso sistémico (Gavaldá-Esteve et al., 2006; Von Bültzinslöwen et al., 2007 *cit. in.* Margaix-Muñoz et al., 2009).

## 2.2. Considerações históricas

O cirurgião polaco Jan Mikulicz-Radecki foi o primeiro a apontar, em 1888, o aumento das glândulas lacrimais e salivares (Maślińska et al., 2015).

Mikulicz, em 1892, descreveu um homem de 42 anos de idade com crescimento bilateral das glândulas parótidas e lacrimais associado a um infiltrado de células redondas pequenas (Mikulicz, 1892 *cit. in.* Fox, 2005).

O dermatologista francês Henri Gougerot descreveu em 1925 alguns casos de atrofia das glândulas salivares e igualmente órgãos como os olhos, boca e vagina secos (Maślińska et al., 2015).

A Síndrome foi descoberta por Henrik Sjögren, nascido em Koping, Suécia, no ano de 1899. Sjögren frequentou a escola médica no Instituto Karolinska em Estocolmo e graduou-se em 1927 (Rehman, 2003).

Por influência do seu sogro, eminente oftalmologista em Estocolmo, Sjögren converteu-se em professor universitário. Ele especializou-se em oftalmologia em Serafimerlasarettetem, Estocolmo, com o professor Albin Dalen (Rehman, 2003).

“Durante o seu 3º ano de formação em oftalmologia, em 1930, Sjögren encontrou uma mulher de 49 anos com uma história de 6 anos: reumatismo crônico que afetava as suas mãos, também se queixava de ardor e coceira, sensação de corpo estranho e olhos secos. Ela era incapaz de derramar lágrimas quando chorava, e mais tarde, também desenvolveu ressecamento da sua boca e dificuldade em engolir comida ou líquidos. (...). A sudoração também se tornou um problema” (Rehman, 2003).

Em 1930, Sjögren relatou esta observação e 4 novos casos em Hygies, nos trabalhos da Associação Médica Sueca (Rehman, 2003).

Sendo assim, a Síndrome foi descrita primeiro por este oftalmologista sueco Sjögren na década de 30 (Sjögren, 1933 *cit. in.* Margaix-Muñoz et al., 2009).

Depois de finalizar a sua formação em Oftalmologia, mudou-se para o Hospital Cidade de Sabbatsbert em Estocolmo, e durante os 3 anos seguintes examinou 19 pacientes, todas mulheres entre os 29 e 72 anos com queixas similares (Rehman, 2003).

Em 1933, Sjögren descreveu as suas observações clínicas e histológicas encontradas em 19 mulheres, 13 das quais tinham provável artrite reumatoide, com olhos e boca secos (Fox, 2005).

Em 1933, Sjögren apresentou este material na sua tese de doutoramento. Esta tese descrevia a diminuição da quantidade de lágrimas como a anormalidade central nos olhos (Rehman, 2003). Sjögren introduziu o termo queratoconjuntivite seca para esta síndrome (Fox, 2005).

O professor de patologia Folke Henschen, antigo chefe de Sjögren, não reconheceu o valor da sua tese e atribuiu-lhe uma nota média, o que o impediu de ser galardoado com o título de “Docenti”, um pré-requisito para uma carreira académica (Rehman, 2003).

Outros clínicos já tinham descrito previamente as manifestações articulares e oculares observadas na síndrome, mas o principal foco da tese de Sjögren assentou na descrição do envolvimento ocular (Rehman, 2003).

Em 1936 mudou-se para Estocolmo, cidade hospital de Jonkoping, onde permaneceu como chefe de oftalmologia até a sua jubilação em 1967 (Rehman, 2003).

No início da década de 1940 começou a aparecer o epónimo de Síndrome de Sjögren na literatura (Rehman, 2003).

Em 1943 a sua tese foi traduzida para inglês (Rehman, 2003).

Em 1957 o Dr. Sjögren foi galardoado com o título de “Docenti” pela Universidade de Gotemburgo (Rehman, 2003).

Em 1965 conseguiu cumprir o seu sonho de ser Professor universitário quando o governo sueco o honrou com este título (Rehman, 2003).

Um ano antes da sua morte, em 1986, foi um dos dois presidentes honorários do primeiro Seminário Internacional da SS (Rehman, 2003).

Henrik Sjögren morreu em Lund em 1987 depois de sofrer um derrame cerebral (Rehman, 2003).

### **3. Síndrome de Sjögren Primário**

#### **3.1. Epidemiologia**

Não se encontram estudos de prevalência da SSp na população portuguesa, daí serem usadas referências de estudos epidemiológicos ao nível da população em geral.

Os diferentes critérios de diagnóstico modificam os resultados das investigações epidemiológicas, e muitos pacientes com patologias pouco severas não são diagnosticados (Solans et al., 2001).

Estima-se que a SSp acontece em 0,1 a 3% da população geral (Maślińska et al., 2015).

É uma das 3 doenças autoimunes mais comuns e afeta a 0,5 a 3% da população, sendo claramente predominante em mulheres (9:1 versus homens) (Rehman, 2003; Fox, 2005; Margaix-Muñoz et al., 2009).

Em Espanha existem entre 200.000 e 1.200.000 de pessoas afetadas por esta doença autoimune (Brito-Zerón e Ramos-Casals, 2008).

Afeta aproximadamente 2% da população em idade adulta, ainda que continue a não ser diagnosticada em mais de metade dos casos (Kassan e Moutsopoulos, 2004). Existe também, muitas vezes, um atraso de vários anos a partir do início dos sintomas até o diagnóstico (Jonsson et al., 2011).

Estudos mais recentes confirmam que a doença é mais comum em mulheres do que em homens (*ratio* mulheres/ homens 9:1), principalmente entre os 40 e os 60 anos, sendo mais frequente por volta dos 50 anos (Maślińska et al., 2015).

Existem dois picos de idade da SSp, o primeiro depois da menarca, entre os 20 e os 30 anos, e o segundo após a menopausa, a meio dos 50 anos (Fox, 2005; Margaix-Muñoz et al., 2009).

É uma doença amplamente reportada em todo o mundo, afetando todas as etnias e sendo mais prevalente na raça caucasiana (Solans et al., 2001; López-Pintor et al., 2015).

### 3.2. Etiopatogénese

A etiologia da SS é pouco clara, apesar de se saber que é multifatorial e complexa (Margaix-Muñoz et al., 2009).

A patogénese da SS também não é totalmente compreendida e clara (Ng e Isenberg, 2008; Maślińska, et al., 2015). Em termos gerais, considera-se uma doença autoimune de etiologia multifatorial (Fox, 2005; Jonsson et al., 2011).

Embora a etiologia seja complexa, a interação de fatores genéticos e agentes ambientais pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento e evolução clínica da doença (Moutsopoulos e Tzioufas, 1994 *cit. in.* Soto-Rojas e Kraus, 2001).

“A história natural da SSp é pouco conhecida. A frequente apresentação da doença em pacientes de idade avançada (...), a diversidade dos critérios de classificação ao longo dos anos e a falta de estudos prospetivos dificultaram o adequado estudo evolutivo da doença” (Brito-Zerón e Ramos-Casals, 2008).

A razão para o envolvimento específico das glândulas exócrinas não é conhecida (Talal, 1987 *cit. in.* Laine et al., 2007).

Fatores endócrinos e genéticos estão implicados na sua etiologia, assim como certos vírus e alterações na regulação da apoptose celular (Margaix-Muñoz et al., 2009).

Fatores como a predisposição genética igualmente associada a causas ambientais também influenciam o desenvolvimento da síndrome (Jonsson et al., 2011).

“Vários fatores são responsáveis do desenvolvimento da doença, tais como fatores genéticos – genes implicados nas células B ou fator ativador de células B (BAFF) conhecido também como

Estimulador Linfócitos B (BLyS), linfotóxina  $\alpha$  e  $\beta$  e o fator de necrose tumoral (TNF) são tidos em conta” (Maślińska et al., 2015).

A substituição de tecido glandular normal por células inflamatórias resulta na disfunção progressiva das glândulas exócrinas, mas a substituição glandular direta pode não ser o único mecanismo de disfunção glandular. Tem sido demonstrado que em pacientes com SS as células glandulares entram em apoptose, particularmente as células ductais. É suposto que a disfunção glandular causada por apoptose pode preceder ao infiltrado inflamatório, e essa apoptose pode ser causada por infecções virais como Vírus Epstein-Barr (VEB) ou vírus de Hepatite C (VHC) (Carsons, 2001).

As infecções causadas principalmente por VEB, vírus linfotrópico de células T humanas tipo-1 (HTLV-1), citomegalovírus (CMV) e VHC são outros fatores associados ao desenvolvimento da SSp (Maślińska et al., 2015).

Sabe-se que vírus como o HTLV-1 ou o CMV, assim como certos componentes retrovirais simulam auto-antígenos que estão implicados na etiologia da SS (Margaix-Muñoz et al., 2009).

A inclusão do VHC entre os fatores etiológicos é controversa. Anteriormente, foi publicado um estudo que argumenta que este não está implicado, dado que a sialodinite que caracteriza o envolvimento por este vírus é clínica, histopatológica e serologicamente diferente dos pacientes com SSp (Margaix-Muñoz et al., 2009).

Características epidemiológicas, como são a predominância do sexo feminino, o início da doença em torno de menopausa e geralmente depois de uma etapa de grande stresse, implicam os fatores hormonais como sendo um determinante patogênico significativo (Mavragani et al., 2012).

A predominância de doenças autoimunes em mulheres comparativamente aos homens sugere que a regulação das hormonas sexuais também pode estar envolvida na patogénese da doença (Brandt et al., 2015).

A redução dos níveis de estrogénios poderia explicar a predominância desta doença em mulheres e o seu desenvolvimento depois da menopausa (Margaix-Muñoz et al., 2009). Sugere-se que o aumento do risco é devido a uma mudança na proporção de androgénios – estrogénios (Nikolov e Illei, 2009).

Os níveis de androgénios, por si só, em mulheres com menopausa, diminuem normalmente, mas são particularmente inferiores nas pacientes com SS (Laine et al., 2007).

“A razão para que a predominância este entre as mulheres não é conhecida. Normalmente, os estrogénios têm sido considerados para contribuir a autoimunidade, considerando que os androgénios são supostamente protetores. A maioria das pacientes com SS contraem a doença entre os 40-50 anos, no momento da menopausa, que geralmente é difícil de conciliar com o paradigma de que os estrogénios favorecem a autoimunidade. Por tanto, a hipótese de que a predisposição feminina para a SS e a idade tardia de início da doença pode ser explicada pela deficiência androgénica em desenvolvimento na idade de 40-50 anos, durante a menopausa e andropausa” (Laine et al., 2007).

Outra fonte importante de androgénios é o córtex suprarrenal, que produz a dehidroepiandrosterona (DHEA) e o seu metabolito de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S). As concentrações de DHEA alcançam o seu pico no início da idade adulta e vão depois diminuindo, sendo 40-50% mais baixas em pacientes com SS (Valtysdottir et al., 2001 *cit. in.* Nikolov e Illei, 2009).

Os passos iniciais na patogénese da SS envolvem, segundo estudos anteriores, as células glandulares vasculares endoteliais, as células epiteliais glandulares, ou as suas células estromais e dendríticas subjacentes (Fox, 2005).

“Características críticas no desenvolvimento da patogénese incluem:

- Falha na remoção de células T autoreativas ao nível da seleção tímica.
- Expressão aberrante dos níveis de moléculas de adesão nas células epiteliais glandulares resultando na infiltração de linfócitos autoimunes nas glândulas.
- Aumento da regulação do HLA-DR.
- Ativação policlonal de linfócitos B e produção de autoanticorpos
- Secreção de citocinas pró-inflamatórias por linfócitos e células epiteliais.
- Diminuição da secreção pelos ácinos glandulares residuais.
- Resistência das células T autoreativas da glândula á apoptose” (Fox et al., 2000 *cit. in.* Rehman, 2003).

“Os processos que estão na base das reações autoimunes humorais e celulares observadas em pacientes com SS não são conhecidos, mas os linfócitos B e T estão envolvidos. A hiperatividade de células B é expressa através de hipergamaglobulinemia e autoanticorpos circulantes” (Strand e Talai, 1979 *cit.in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004).

“Autoanticorpos não-órgão-específicos são encontrados em aproximadamente 60% dos pacientes com SS. Estes autoanticorpos incluem fatores reumatóides, anticorpos antinucleares e anticorpos para os complexos de ARN-proteína Ro/SS-A e La/SS-B. Esses autoanticorpos podem contribuir para a disfunção do tecido antes que a inflamação seja evidente” (Robinson et al., 1998 *cit.in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004).

Os linfócitos B e T que infiltram a glândula salivar interferem com a função glandular de varias formas, incluindo:

- Destruição de elementos glandulares.
- Secreção de citocinas, entre as quais o interferão (IFN) que por sua vez ativam a resposta inflamatória contínua.
- Produção de autoanticorpos que bloqueiam os recetores muscarínicos.

- Secreção de metaloproteinases que interferem com as funções glandulares por interferência nas interações da célula glandular com a matriz extracelular (Mathews et al., 2008).

### 3.3. Histopatologia

A característica histopatológica principal da SSp é a presença de agregados de células mononucleares em torno dos ductos e ácinos das glândulas exócrinas, nomeadamente das salivares e das lacrimais. Como resultado das alterações estruturais e funcionais que ocorrem ao nível dos tecidos destas glândulas, a sua função é prejudicada (Mavragani e Moutsopoulos, 2014).

Num corte histológico das glândulas dos pacientes com SSp é observada atrofia acinar e fibrose em progressão. Ainda assim, apesar dos sintomas crónicos de secura da boca serem graves (diminuição de 80-90% relativamente aos indivíduos saudáveis) as estruturas acinar e ductal não parecem ser totalmente destruídas (Delaleu et al., 2005 *cit. in.* Mathews et al., 2008).

“A análise histológica das glândulas lacrimais e salivares mostra-nos infiltrados persistentes de células mononucleares (os chamados focos, principalmente células T, com menor número de células B) no interior do tecido glandular” (Delaleu et al., 2005 *cit. in.* Mathews et al., 2008).

“Os achados histopatológicos na SS incluem infiltrados linfocíticos focais localizados principalmente em torno dos ductos glandulares. Estes achados incluem infiltração linfocitária das glândulas salivares e lacrimais e outras glândulas exócrinas do trato respiratório e gastrointestinal e vagina. O infiltrado contém células T, células B e células plasmáticas (...)” (Fox e Kang, 1992 *cit.in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004).

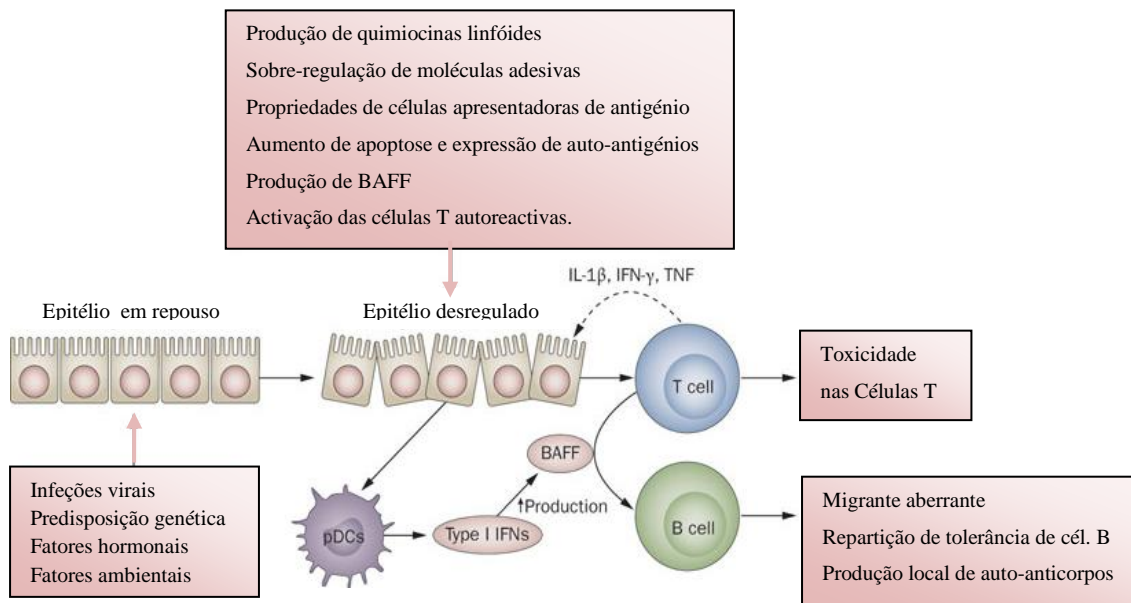
A maioria das células T presentes no infiltrado linfocítico são CD4<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup> ou memória e expressam o TCR  $\alpha/\beta$ , também secretam citocinas como IFN- $\gamma$  e IL-10. No entanto, é interessante notar que se observa um baixo nível da citocina IL-2, e estas células T não parecem completamente ativadas (Yamamoto, 2003).

“Existem vários estudos que sugerem que a apresentação de antígenos a células T ocorre dentro dos tecidos exócrinos. Um estudo de microscopia eletrónica revelou que cerca de 2% das células

mononucleares infiltradas nas glândulas salivares labiais de pacientes com SS são células dendríticas” (Xanthou et al., 1999 *cit. in.* Yamamoto, 2003).

Além disso, as células epiteliais ductais e acinares destes pacientes expressam as moléculas co-estimuladoras B7.1 e B7.2 (Manoussakis, 1999 *cit. in.* Yamamoto, 2003).

É possível também que a infiltração de células T CD8+ ou citotóxicas desempenhe um papel importante na destruição glandular. As células TCD8+ que expressam  $\alpha E\beta 7$  integrina (CD103) foram localizadas em torno de células epiteliais acinares. No entanto, não foi mostrado nenhum aumento na apoptose epitelial acinar ou ductal em pacientes com SSp comparativamente a pacientes saudáveis. (Ohlsson et al., 2001 *cit. in.* Yamamoto, 2003).



**Figura 1:** Vias celulares e moleculares envolvidas na patogênese da SS (Adaptado de Voulgarelis et al., 2010).

### **3.4. Critérios de diagnóstico**

É muito importante o papel dos Médicos Dentistas no diagnóstico da SSp, uma vez que na maior parte dos casos são eles quem detetam os primeiros sintomas, mais propriamente a boca seca (López-Pintor et al., 2015).

Na atualidade, a investigação científica sobre a SSp ainda é pouco predominante o que provoca que, esta, esteja infradiagnosticada e infratratada (Vitali et al., 2002 *cit. in.* Margaix-Muñoz et al., 2009).

Os critérios de classificação para a SSp evoluíram desde 1960 até a nova proposta em 2012 (Vitali et al., 2002 e Shiboski et al., 2012 *cit. in.* Maślińska et al., 2015). Até o ano 2002 não houve um critério internacional acordado para o diagnóstico da SS (Rehman, 2003). Durante os anos 1980 e 1990 existiam vários critérios de diagnóstico, cada um com as suas diferentes bases (por exemplo: critérios de Copenhagen, Californiano, Grego e Japonês) (Bowman e Fox, 2014).

Deste modo, recorria-se a dois tipos de critérios para poder classificar a síndrome, no entanto, não existia, ainda, consenso internacional para o poder fazer (Critérios de San Francisco (Tabela 1) e Critérios de San Diego (Tabela 2):

**Tabela 1:** Critérios de San Francisco para SS Primário e Secundário (Daniels e Whitcher, 1994 *cit. in.* Rehman, 2003).

---

Critérios de San Francisco para SS Primário e Secundário

---

SS Primário

1. Sialodente linfocítica focal na biópsia da glândula salivar menor com pontuação > 1 foco/ 4mm<sup>2</sup> ou lesão linfoepitelial benigna na glândula salivar major, e
2. Queratoconjuntivite seca (QS)
  - a. Coloração do epitélio córneo e conjuntivo característico com rosa bengala, visto através de biomicroscópio, e
  - b. Redução do menisco lacrimal e do tempo de rutura, ou
  - c. Resultado do teste de Schimer (sem anestesia) ≤ 5 mm/ 5 minutos.

SS Secundário

1. Artrite reumatoide ou outra doença do tecido conjuntivo diagnosticada por critérios estabelecidos, e
2. Um ou ambos dos critérios da SSp descritos acima.

Possível SS

1. Um componente de SSp descrito acima, e
2. Presença de qualquer das seguintes doenças:
  - Infiltrado linfocítico intersticial pulmonar.
  - Nefrite intersticial e/ ou acidose renal tubular.
  - Púrpura (com hipergamaglobulinemia ou vasculite).
  - Doença hepática crônica (não cirrose ou infecciosa).
  - Neuropatia periférica.
  - Hipergamaglobulinemia (poli ou monoclonal) com anti-Ro/ SS-A e/ ou Anti-La/ SS-B.

**Tabela 2:** Critérios de San Diego para SS (Fox et al., 1986 *cit. in.* Rehman, 2003).

---

Critérios de San Diego para SS

---

1. Evidencia objetiva de QS, documentada com coloração de rosa bengala ou fluoresceína.
  2. Evidencia objetiva de diminuição do fluxo das glândulas salivares.
  3. Biópsia das glândulas salivares menor, obtido através de mucosa normal, com o espécime contendo pelo menos 4 lóbulos glandulares avaliáveis e tendo uma média de um mínimo de 2 focos/ 4 mm<sup>2</sup>.
  4. Evidencia de uma resposta autoimune sistêmica, como manifestação da presença de autoanticorpos, como o fator reumatoide e/ ou anticorpo antinuclear.
- 

SS definido: quando os 4 critérios são encontrados.

SS possível: quando 3 critérios estão presentes.

Exclusões específicas para o diagnóstico da SS: linfoma pré-existente, doença de enxerto versus hospedeiro, sarcoidose e HIV.

---

“Os critérios de classificação de SS foram desenvolvidos e validados entre 1989 e 1996 pelo Grupo Europeu de Estudo sobre a Classificação para SS, e amplamente aceite. Estes tem sido reexaminadas pelos membros do grupo de consenso, que introduziu algumas alterações, definiu mais claramente as regras para classificar os pacientes com SS primária ou secundária, e forneceu critérios de exclusão mais precisos” (Vitali et al., 2002).

Atualmente os critérios de classificação mais frequentemente utilizados são os do Consenso Europeu – Americano (AECG) de 2002 (Vitali et al., 2002 *cit. in.* López – Pintor, Fernández e Hernández, 2015). Estes critérios foram publicados por Vitali et al. no ano 2002 e tem servido como *gold standard* há mais de 10 anos (Tabela 3) (Bowman e Fox, 2014).

**Tabela 3:** Critérios de Classificação da AECG para o diagnóstico do SSp (Vitali et al., 2002 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

---

Critérios de Classificação da AECG para o diagnóstico do SSp

---

1. Sintomas oculares: resposta positiva a pelo menos uma das seguintes perguntas:
  - Sente os olhos secos diariamente de forma persistente e incomoda desde há pelo menos três meses?
  - Tem a sensação de grava ou areia nos olhos de forma recorrente?
  - Usa lágrimas artificiais mais de três vezes por dia?
  
2. Sintomas orais: resposta positiva a pelo menos uma das seguintes perguntas:
  - Tem a sensação de boca seca diariamente desde há pelo menos três meses?
  - Sofre inchaço das glândulas salivares de forma recorrente ou persistente?
  - Bebe frequentemente líquidos para poder engolir a comida seca?
  
3. Signos oculares, que é uma evidência objetiva de afetação ocular por um resultado positivo de pelo menos um dos seguintes testes:
  - Teste de Schimer I, realizado sem anestesia (< de 5 mm em 5 min.).
  - Rosa de Bengala ou outro corante ocular (> 4 de acordo ao sistema de pontuação de van Bijsterveld).
  
4. Histopatologia das glândulas salivares minor (obtida através de mucosa de aspeto saudável)
  - Sialodente linfocítica focal, com um focus score  $\geq 1$   
Um foco fica definido como um agregado de pelo menos 50 linfócitos numa superfície de 4 mm<sup>2</sup> de glândula salivar *minor*.

5. Afetação das glândulas salivares, evidência objetiva de afetação das glândulas salivares definido por um resultado positivo de pelo menos a uma das seguintes provas diagnósticas:
- Fluxo salivar total não estimulado (<1,5 ml em 15 min.).
  - Sialografia parotídea que mostre a presença de sialectasias difusas (de padrão puntiforme, cavitário ou destrutivo), sem evidencia de obstrução dos condutos maiores de acordo ao sistema de avaliação de Rubin e Holt.
  - Cintilografia salivar que mostre uma concentração reduzida ou uma excreção retardada do contraste de acordo ao método proposto por Schall et al.
6. Autoanticorpos: presença em soro dos seguintes autoanticorpos:
- Anticorpos para os antigénios Ro (SSA) ou La (SSB), ou ambos.

Normas revistas para a classificação da SSp em pacientes sem nenhuma doença potencial associada, devem-se definir como:

- A presença de 4 dos 6 apartados anteriores para SSp, sempre que o apartado 4 A (histopatologia) e o 6 (sorologia) sejam positivos.
  - A presença de 3 dos 4 critérios objetivos (por exemplo, apartado 3, 4, 5 e 6)
- 

São excluídos desta classificação pacientes que tenham sido submetidos a radioterapia prévia de cabeça e pescoço, pacientes com linfoma, sarcoidose, doença do Enxerto *versus* hospedeiro, VHC, HTLV-1, ou com HIV (Fox, 2005).

“Recentemente o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (Tabela 4) e o grupo “Sjögren’s International Clinical Alliance” elaboraram novos critérios de classificação” (Shiboski et al, 2012; Goules et al., 2014 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

“O diagnóstico da SS de acordo com os critérios AECG requerem a avaliação das glândulas salivares ou a cintigrafia das glândulas salivares ou sialografia que é um específico, mas invasivo, método de imagem. Fluxo salivar não estimulado e sialometria são outras ferramentas para avaliar a função das glândulas salivares” (Speight et al., 1992 *cit. in.* Maślińska et al., 2015). Os critérios da ACR evitam tais métodos, limitando a estimativa das glândulas salivares ao exame histopatológico” (Theander et al., 2013 *cit. in.* Maślińska et al., 2015).

**Tabela 4:** Critérios de diagnóstico da American College of Rheumatology e a *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance* para a SSp (Shiboski et al, 2012; Goules et al., 2014 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

---

Critérios de diagnóstico da *American College of Rheumatology* e a *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance* para a SSp

---

Segundo este grupo os pacientes com SS devem cumprir 2 dos seguintes 3 item:

1. Ter presença de anti-Ro/ SSA e/ou Anti-La/ SSB ou a presença de fator reumatoide e ANA  $\geq$  1:320.
  2. Queratoconjuntivite seca com uma pontuação de mancha ocular (*staining score*) 3 ou mais (sempre que o sujeito não use gotas para o glaucoma e não tenha recebido cirurgia corneal ou cirurgia estética para as pálpebras nos 5 anos anteriores).
  3. Biópsia das glândulas salivares minor que mostre sialodenite linfocitária focal com um foco com calcificação maior de 1 por 4 mm<sup>2</sup> de tecido glandular.
-

### **3.5. Exames complementares de diagnóstico**

#### **3.5.1. Exames de diagnóstico oral:**

##### **Sialometria**

A sialometria é uma técnica para medir o fluxo de saliva. A forma mais simples de realizar é pesar um algodão, colocar por baixo da língua e voltar a pesar o algodão (Chatelut et al., 1989 *cit. in.* Gallardo 2008); a opção mais sofisticada é com um cateterismo (Neil, 1983 *cit. in.* Gallardo 2008).

“A sialometria toma como referência o importe total de saliva em repouso e em condições de estimulação (a estimulação é realizada a través de um processo mecânico como mascar parafina, ou quimicamente na forma de ácido cítrico 2% por exemplo). Os valores são considerados anormais quando inferiores a 0,1 ml/ min em condições basais ou 0,7 ml/ min com estimulação” (Von Bültzingslöwen, 2007 *cit. in.* Margaix-Muñoz et al., 2009).

A sialometria pode ser realizada em qualquer consultório médico e tem uma sensibilidade de 46-82% (Soto-Rojas e Kraus, 2001). Este método mede a secreção de todas as glândulas e pode mostrar alterações em estádios iniciais (Speight et al., 1992; Haga et al., 1999 *cit. in.* Soto-Rojas e Kraus, 2001).

Quando realizada em condições de estimulação, a sialometria tem uma sensibilidade de 66 – 87% (Scully, 1989; Vitali et al., 1993 *cit. in.* Soto-Rojas e Kraus, 2001). No entanto tem como desvantagens não poder demonstrar alterações em fases iniciais da doença (Hay et al., 1998 *cit. in.* Soto-Rojas e Kraus, 2001), a necessidade de equipamento específico e pessoal treinado e também o facto de que nem todos os pacientes conseguem tolerar a estimulação (Navazesh, 1993 *cit. in.* Soto-Rojas e Kraus, 2001).

## **Sialografia**

A Sialografia é um estudo que requer a administração de um contraste através do ducto excretor da glândula salivar sendo que, este contraste, vai determinar a arquitetura e a configuração dos ductos glandulares. Esta prova diagnóstica pode ser dolorosa, demorada e arriscada, devido à dificuldade em encontrar o ducto excretor e está contraindicada caso a disfunção da glândula salivar seja grave (Valdéz e Fox, 1993 *cit. in.* Soto-Rojas e Kraus, 2001).

É realizada utilizando substâncias de contraste radiopacas, como por exemplo iodolipol ou iodo, introduzido através do ducto secretor, para saber se os ductos e os canalículos salivares estão permeáveis ou se existe obstrução por sialólitos ou tumores sólidos (Fox et al., 1985 *cit. in.* Gallardo, 2008).

## **Cintilografia**

A Cintilografia é uma prova auxiliar diagnóstica não invasiva que permite diferenciar zonas que não estão a funcionar (Aguilera et al., 2000 *cit. in.* Gallardo, 2008). Este mecanismo é utilizado para avaliar a função salivar das glândulas (Soto-Rojas e Kraus, 2002).

O tecnécio é a radiação mais usada na prática clínica, pois permite visualizar as glândulas salivares e o seu mecanismo excretor (Aguilera et al., 2000 *cit. in.* Gallardo, 2008).

### **Ultrasonografia da glândula salivar (SGUS)**

A ultrasonografia é uma ferramenta simples, disponível e não invasiva para a avaliação das glândulas salivares. A SGUS é relativamente barata e pode ser utilizada para o diagnóstico, controlo da progressão da doença e da sua eventual conversão em linfoma (Theander et al., 2013 *cit. in.* Mašlińska et al., 2015).

### **Biópsia das glândulas salivares**

A biópsia das glândulas salivares tem sido considerado o “*gold standard*” para o diagnóstico da SS, ainda que os novos critérios de classificação podem prescindir desta prova diagnóstica. No entanto, esta deve ser realizada quando há possibilidade de malignidade ou doença infiltrativa sistémica (Daniels, 1986 *cit. in.* Carsons, 2001).

É uma das técnicas de diagnóstico mais utilizadas, particularmente a biópsia das glândulas salivares minor do lábio inferior. É considerado que esta prova é a mais precisa para o diagnóstico da SS, ainda que não é imprescindível para o seu diagnóstico (Soto-Rojase Kraus, 2002 *cit. in.* Margaix-Muñoz et al., 2009).

Para realizar uma biópsia das glândulas salivares minor do lábio inferior, a amostra é obtida por meio de uma pequena incisão intraoral (Daniels, 1986 *cit. in.* Carsons, 2001). É um método muito simples, onde depois de injetada a anestesia infiltrativa local no lábio inferior é realizada uma pequena incisão em sentido horizontal sobre a mucosa labial, entre a linha média do lábio e a comissura e as glândulas salivares minor são libertadas da fáscia (Aguilera et al., 2000 *cit. in.* Gallardo, 2008).

O foco que deve se ter em conta para o estudo anatomopatológico é de 5 mm<sup>2</sup>, o que equivale a uma área de 5 glândulas salivares minor e é considerado que a prova é

positiva quando é observado 1 foco/ 5 mm<sup>2</sup> de tecido glandular constituído por 50 ou mais linfócitos (Aguilera et al., 2000 *cit. in.* Gallardo, 2008).

Em pacientes com SSp, no exame histopatológico da glândula salivar, o infiltrado mononuclear mostra distribuição periductal (Atkinson et al., 1990; Daniels e Whitcher, 1994 *cit. in.* Soto-Rojas e Kraus, 2002).

A biópsia incisional externa da glândula parótida é evitada a menos que haja uma massa localizada e forte suspeita de malignidade local, uma vez que o paciente pode ficar com uma cicatriz facial (Daniels, 1986 *cit. in.* Carsons, 2001).

Quando realizada corretamente o paciente cura rapidamente, sem cicatrizes significativas e não experimenta mais do que dor temporária (Scully, 1986 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004).

Outras técnicas auxiliares são a biópsia por punção, o estudo de alguns canais iónicos como a bomba de sódio-potássio dependente de ATP e os canais do sódio, cloro ou potássio (Oliva et al., 1988 *cit. in.* Gallardo, 2008).

### **3.5.2. Exames de diagnóstico ocular:**

“Os testes e exames mais utilizados no diagnóstico do olho seco e na avaliação da superfície ocular destes pacientes são: biomicroscopia, testes de Schirmer (I, II e basal), tingimento da superfície ocular com corante Rosa Bengala, fluoresceína ou lisamina verde, avaliação do tempo de rutura do filme lacrimal, análise bioquímica do filme lacrimal e citologia de impressão da córnea e conjuntiva” (Nishiwaki-Dantas, 2000 *cit. in.* Barboza et al., 2008).

#### **Teste de Schimer**

“O exame oftalmológico deve incluir o Teste de Schimer para avaliar a secura” (Carsons, 2001).

O Teste de Schimer mede quantitativamente a formação de lágrimas através da colocação de papel de filtro no saco conjuntivo inferior. O resultado do teste é considerado positivo quando menos de 5 mm do papel é humedecido (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

#### **Teste de Rosa Bengala**

Este teste é um exame de lâmpada de fenda que serve para detetar a destruição do epitélio conjuntivo causado por dessecação e consiste na colocação de 25 ml de solução de Rosa Bengala no interior do saco conjuntival tendo o paciente que piscar os olhos duas vezes (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

### 3.6. Características clínicas

A SSp tem, regra geral, um curso não doloroso e envolve locais extraglandulares em aproximadamente 1/3 dos pacientes (Moutsopoulos et al., 1980 *cit. in.* Rehman, 2003).

As características clínicas envolvem uma larga variedade de órgãos, incluindo pele, olhos, cavidade oral e glândulas salivares, e sistemas, incluindo sistema nervoso, músculo-esquelético, geniturinário e vascular (Rehman, 2003).

Sjögren identificou a boca seca e a secura ocular como as duas características mais salientes da doença (Margaix-Muñoz et al., 2009). A secura oral é normalmente o primeiro sintoma que referem os doentes com SSp e influencia a sua qualidade de vida (Rostron et al., 2002; Enger et al., 2011 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

O resultado da perda de viscosidade fornecida pela saliva e as lágrimas leva a sintomas de aumento de atrito em que o paciente descreve secura ou irritação (Fox, 2005)

### 3.6.1. Manifestações orais

Em relação à cavidade oral, os pacientes com SSp são considerados geralmente como tendo uma saúde oral deficiente (Fox, 2005 *cit. in.* Margaix-Muñoz et al., 2009). A maior parte das manifestações orais, que se apresentam neste paciente, são resultado da hipofunção das glândulas salivares (Spanemberg et al., 2012; Thoppay et al., 2013 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

Os 3 pares de glândulas salivares major (parótida, submandibular e sublingual) são as responsáveis da produção do 90% da saliva total (Spanemberg 2012 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

A produção de saliva nos adultos é, normalmente, de 0,4 ml/min ou de 1 – 1,5 l/dia. A comida e a mastigação são os principais estimulantes para o fluxo salivar. Entre as refeições, a salivação ocorre lentamente e diminui a quase zero durante o sono. A composição da saliva varia de acordo com a origem da estimulação e o tipo de glândula salivar (González et al., 2014).

A saliva é um líquido incolor, transparente, insípido, de escassa viscosidade e composto por 99,5% de água (Geigy, 1965 *cit. in.* Gallardo, 2008). Ainda que composta fundamentalmente por água, também contém eletrólitos, proteínas, glicoproteínas, enzimas como defensinas, proteases, histatinas e lisozimas e outras moléculas que tem propriedades biológicas e bioquímicas essenciais para manter a fisiologia da cavidade bucal (Thoppay et al., 2013; González et al., 2014 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

A composição microbiológica da saliva tem um papel fundamental e os pacientes com o fluxo de saliva diminuído tem alterada a composição da placa bacteriana oral (Thoppay et al., 2013; González et al., 2014 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

A saliva forma uma camada fina que cobre tanto tecidos moles e duros, além de fornecer proteção às estruturas da mucosa oral e também orofaríngea e esofágica. Além disso, os seus componentes orgânicos e inorgânicos podem amortecer as alterações de pH, e proteínas salivares podem ser adsorvidas pelas superfícies dentárias formando um filme orgânico chamado película (Bernardi e Kawasaki, 1968; Sonju e Rolla, 1973; Lamanda et al, 2007 *cit. in.* González et al., 2014). A sua função principal é proteger de agentes externos a mucosa oral e as peças dentárias (Grad et al., 1985; Screebny e Schwartz, 1986; Mandel, 1989; Rhodus e Brown, 1990; McDonald e Marino, 1991 *cit. in.* Gallardo, 2008).

A saliva ajuda a falar corretamente, lubrifica a mucosa, tem efeito tampão, remineraliza o esmalte, ajuda a saborear os alimentos e a formar o bolo alimentar, inicia a digestão e tem defesas que protegem das infecções (Thoppay et al., 2013; *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

A diminuição de secreção salivar em pacientes com SSp tem um maior impacto na cavidade oral devido à perda de lubrificação, tamponamento e capacidade antimicrobiana da saliva (Porter et al., 2004 e Pedersen, 2005 *cit. in.* Mavragani e Moutsopoulos, 2007).

A xerostomia, o sintoma de seca da boca, relaciona-se com a baixa taxa salivar, principalmente quando o fluxo salivar não estimulado está abaixo de 50% do normal (Dawes, 1987; Bergdahl, 2000 *cit. in.* González et al., 2014). No entanto, em pacientes com SSp, a xerostomia tem sido associada também com mudanças na qualidade das

mucinas salivares, em vez da diminuição do fluxo salivar (Alliende et al., 2008 *cit. in.* González et al., 2014).

“Os pacientes com SS apresentam geralmente, dificuldade para mastigar, falar e deglutir, e informam de sensação de boca seca ou xerostomia, alterações de paladar, sensação de ardor e dor nas glândulas salivares associado com o consumo de alimentos. Os sinais clínicos incluem hiposialia; lábios gretados, secos e descamativos; e língua seca, saburral, eritematosa e fissurada. É muito comum a observação de queilite angular associada, cáries rampantes em localizações atípicas, desgaste oclusal, inflamação glandular, mucosite e ulcerações orais” (Fox, 2005 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

## **Cárie**

A cárie é uma complicação comum nos pacientes com SS sendo o risco de desenvolver aumentado (van der Reijden et al., 1999 *cit. in.* Rehman, 2003). Estes pacientes tem o pH salivar desregulado e a sua saliva não faz corretamente o efeito tampão (Mathews et al., 2008 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

Como resultado da redução no volume salivar e a subsequente perda das propriedades antibacterianas da saliva na boca seca, a cárie dentária é acelerada. (Carsons, 2001). Por outro lado, os pacientes com hiposialia apresentam uma diminuição da secreção de IgA, o anticorpo responsável pela imunidade da mucosa oral que também previne a cárie dentária (Thoppay et al., 2013 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

As cáries rompantes inexplicáveis são o primeiro sinal de boca seca. As cáries acontecem em locais pouco comuns como bordos incisais e na linha gengival são frequentes na boca seca. Também é particularmente suscetível à cárie o esmalte na junção com restaurações ou coroas (Carsons, 2001). Isto deve-se a que os pacientes com SSp sofrem empacotamentos de comida nas faces vestibulares dos dentes devido à

baixa lubrificação e há falta de ação mecânica da saliva (Navazesh e Kumar, 2008 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

O maior número de cáries dentárias faz com que pacientes com SSp frequentem mais as clínicas dentárias, percam um maior número de dentes e tenham maior número de dentes restaurados do que pacientes saudáveis (Mathews et al., 2008 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

### **Doença periodontal**

Ainda não há consenso entre os diferentes autores sobre se a SS é um fator predisponente para o desenvolvimento da doença periodontal.

Tem sido referido que pacientes com SSp tem um risco aumentado de doença periodontal, mas esta associação não tem sido tão firmemente estabelecida como previamente com a cárie dentária (Boutsi et al., 2000 *cit. in.* Kassin e Moutsopoulos, 2004).

As evidências sugerem que pacientes com SSp não requerem cuidado periodontal especial, uma vez que o seu estado periodontal é semelhante ao de pessoas saudáveis. Embora SSs seja uma doença sistémica, não é, aparentemente, associada com um risco aumentado de doença periodontal (Schiodt et al., 2001 *cit. in.* González et al., 2014).

Embora a doença periodontal, tenha sido relatada como pouco frequente em doentes com SSp, o risco para o desenvolvimento de doença periodontal é 2,2 vezes superior do que nos pacientes saudáveis (Nájera et al., 1997 *cit. in.* Soto-Rojas e Kraus, 2001).

### **Infeções fúngicas**

Tem sido descrito que a candidíase oral acontece em 80% dos pacientes com SSp, normalmente na forma de queilite angular ou também na forma de candidíase eritematosa aguda (Rhodus et al., 1997 *cit. in.* Rehman, 2003).

A infecção fúngica é devida à diminuição da saliva e da capacidade tampão dela. Principalmente afeta a língua, palato e comissuras labiais e pode-se apresentar de diferentes formas: lesões eritematosas, candidíase sub-prótese e candidíase pseudomembranosa a nível intraoral, e na forma de queilite angular (caracterizada por lesões secas, fissuradas e eritematosas nas comissuras labiais) a nível extraoral (Monteserín et al., 2014; Thoppay et al., 2013; Daniels e Fox, 1992 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

Em pacientes com boca seca a candidíase não se manifesta por aftas. Em lugar disso, há um eritema extenso pela mucosa oral e perda de papilas filiformes na superfície dorsal da língua. São encontrados pequenos exsudados esbranquiçados na língua e mucosa oral (Carsons, 2001).

### **Lesões orais típicas**

Em pacientes com SSp podem aparecer lesões traumáticas depois de tomar alimentos ásperos ou rugosos, devido a que a saliva tem um papel fundamental na lubrificação da mucosa oral e neste tipo de pacientes está diminuída (Carr et al., 2012; Thoppay et al., 2013 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

Os pacientes com SSp costumam ter os lábios secos e fissurados e despigilação lingual. A língua dos pacientes com hipossalivação tem um aspeto de carne picada, seca, fissurada e pegajosa ao tato (Daniels e Fox, 1992; Mathews et al., 2008; Thoppay et al., 2013 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

### **Dor orofacial**

Em 5-20% dos pacientes com SSp podem aparecer lesões do sistema nervoso periférico que complicam a sua sintomatologia. A mais frequente a nível craniano é a neuropatia trigeminal. As neuropatias sensoriais são mais frequentes que a disfunção motora, que, se aparece, pode afetar o nervo facial (Thoppay et al., 2013; Rafdar et al., 2003 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

### **Disfagia – disgeusia**

A secura da boca faz com que o paciente de SS tenha dificuldade na deglutição da comida e até mesmo na fala, devido à secura da mucosa bucal (Daniels, 2000 *cit. in.* Fox, 2005). Para poder mastigar os alimentos o paciente tem que tomar maior quantidade de água. Estes doentes normalmente não toleram bem os alimentos muito saborosos devido à alteração do paladar (Carr et al., 2012; Thoppay et al., 2013 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

### **Inflamação das glândulas salivares**

Durante o curso da doença, a maior parte dos pacientes com SSp experimentam inchaço nas glândulas salivares. As parótidas são mais frequentemente afetadas, no entanto as glândulas submandibular e sublingual também podem estar afetadas (Carsons, 2001). Esta é relatada em 20% dos doentes de SSp, sendo assintomática e autolimitada (Mavragani e Moutsopoulos, 2007).

A inflamação pode ser unilateral ou bilateral e pode flutuar com o tempo (Carsons, 2001). Quando é persistente, deve ser seguida cuidadosamente para excluir infecção bacteriana por superantígenos e, particularmente, o desenvolvimento de linfoma (Mavragani e Moutsopoulos, 2007).

### **Refluxo gastroesofágico e gastrotraqueal**

O refluxo gastroesofágico é frequente em pacientes com SSp. Os sintomas mais comuns são acidez ou ardor de estômago e regurgitação. O refluxo pode produzir lesões bucais, especialmente erosão dentária (Thoppay et al., 2013 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

A saliva tem um pH elevado que normalmente neutraliza o refluxo gástrico proveniente do estômago. Nos pacientes com SSp há uma diminuição do fluxo salivar pelo que o paciente tem maior predisposição para sofrer refluxo gastroesofágico e também refluxo gastrotraqueal, que podem causar a infecção das vias respiratórias altas (Belasfky et al., 2003 *cit. in.* Fox, 2005).

### **Lesões orais de etiologia autoimune**

Existem estudos na literatura médica que mostram certa associação entre a SSp e a presença de lesões orais de etiologia autoimune como são o líquen plano, a estomatite aftosa recorrente, o penfigoide das mucosas e o pênfigo vulgar (Ship, 2002 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

### **Complicações**

A complicação mais séria da SS é o aparecimento de linfomas na glândula parótida. Cerca de 5% dos pacientes desenvolvem Linfoma não-Hodgkin (LNH), particularmente na apresentação primária da síndrome (Gavaldá-Esteve et al., 2006; Von Bültzinslöwen

et al., 2007 *cit. in.* Margaix-Muñoz et al., 2009). O risco de desenvolver LNH é 44 vezes superior do que na população geral (Venables, 2006 *cit. in.* López-Pintor, et al., 2015).

A maior parte de linfomas são de células B e o tipo mais frequente é o linfoma do tecido linfoide associado às mucosas ou MALT (Likar-Manookin et al., 2013 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

Ainda que a localização mais frequente seja na glândula parótida, o linfoma também pode estar localizado no estômago, nasofaringe, pele, fígado, rim e pulmão (Likar-Manookin et al., 2013 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

### **Uso de prótese**

A prevenção é o principal foco em pacientes com SSp, mas estes pacientes precisam de alternativas para a substituição dos dentes perdidos para melhorar a função do sistema estomatognático (González et al., 2014).

A xerostomia pode levar à dificuldade com as próteses e à necessidade de restaurações mais dispendiosas, particularmente em pacientes idosos (Astor et al., 1999 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004).

As dentaduras ou próteses devem ser desinfetadas regularmente e o seu uso durante a noite deve ser evitado (van der Heijden et al., 1999; Soto-Rojas e Kraus, 2002 *cit. in.* González et al., 2014).

As próteses parciais removíveis são uma alternativa adequada na substituição de dentes perdidos. No entanto, uma vez que os pacientes com xerostomia reduziram a retenção e por tanto a aceitação das próteses, o uso de dentaduras é geralmente difícil devido a que

é uma experiência desagradável para estes pacientes (Isidor et al., 1999 *cit. in.* González et al., 2014).

Foi proposto o uso de próteses totais com reservatórios para saliva artificial (Frost et al., 2006 *cit. in.* González et al., 2014), mas os resultados são contraditórios. Embora as dentaduras removíveis sejam uma excelente alternativa terapêutica em pacientes com SSp, a sua utilização pode resultar em abrasões dentárias, pontos dolorosos, ulceração, irritação e dor da mucosa (Binon e Fowler, 1993 *cit. in.* González et al., 2014).

Os implantes dentários parecem ser o tratamento ideal, relatórios clínicos mostram que a reabilitação de pacientes com SSp com próteses suportadas por implantes são bem-sucedidas (Binon e Fowler, 1993; Payne et al., 1997; Isidor et al., 1999; Binon, 2005; Oczakir et al., 2005 *cit. in.* González et al., 2014).

Os implantes dentários podem ser recomendados na reabilitação de pacientes com SSp, desde que a doença não afete a cicatrização e integração óssea (Binon e Fowler, 1993 *cit. in.* González et al., 2014). No entanto, os fármacos utilizados por pacientes com SS podem complicar este tipo de tratamento. Um exemplo são os corticoides que são utilizados para controlar os sintomas, podendo ser uma contraindicação à sua colocação (González et al., 2014).

### **3.6.2. Manifestações oculares**

A xerofthalmia (olhos secos) é a maior manifestação da SSp (Rehman, 2003).

A diminuição das lágrimas conduz à destruição do epitélio conjuntivo córneo e bulbar (queratoconjuntivite seca – QS). Os sintomas da QS são uma sensação arenosa, coceira, sensação de ardor, e incapacidade para tolerar o tabaco e a luz (Rehman, 2003).

Os pacientes podem queixar-se de sensação de corpo estranho, manifestada como aspereza, arenosidade, ou irritação por um "grão de areia". Estes sintomas podem ser interpretados pelo paciente e médico como de natureza atópica e pode-se solicitar encaminhamento para um alergista (Carsons, 2001).

Uma manifestação precoce do olho seco é a incapacidade do paciente em tolerar lentes de contato. Outro sintoma comum pode ser a fotofobia, vermelhidão, ou a fadiga ocular. Se a condição persiste e não é tratada os sintomas podem refletir complicações, incluindo: dor, fotofobia intensa, descarga indicativa de abrasão da córnea, e possivelmente infecção (Carsons, 2001).

### **3.6.3. Outras manifestações**

As manifestações sistêmicas são subdivididas em não viscerais (Pele, artralgia, mialgia) e viscerais (pulmão, coração, rim, gastrointestinal, endócrino, central e sistema nervoso periférico) (Fox, 2005).

#### **Lesões cutâneas**

A manifestação cutânea mais comum da SSp é a secura, que muitas vezes leva a prurido, escoriação, e, ocasionalmente, superinfecção. A erupção cutânea na SSp muitas vezes envolve as extremidades inferiores e pode existir como um espectro variado de púrpura hiperglobulinêmica para vasculite leucocitoclástica (Carsons, 2001).

A púrpura hiperglobulinêmica é relativamente comum em pacientes com SSp e pode conduzir a neuropatia sensorial periférica (Gemignani et al., 1994 *cit. in.* Rehman, 2003).

As lesões cutâneas não são palpáveis e frequentemente estão associadas com o fator reumatoide (Fox et al., 1986 *cit. in.* Rehman, 2003).

Alguns pacientes também têm vasculite urticarial e vasculite necrotizante de vasos de médio porte, bem como venosos e lesões trombóticas arteriais. Outras manifestações incluem vitiligo, xerose, flacidez, alopecia, e linfomas cutâneos (Roguedas et al., 2004 *cit. in.* Fox, 2005).

#### **Manifestações músculo-esqueléticas**

Fadiga, má estar geral, febre baixa, mialgia e artralgia podem ocorrer em pacientes com SSp (Rehman, 2003).

A doença articular típica na SSp é a artropatia poliarticular intermitente, e esta afeta as pequenas articulações, às vezes assimetricamente. A deformidade articular e as erosões leves ocorrem com pouca frequência, e a artrite não erosiva pode ocorrer transitoriamente (Castro-Poltronieri e Alarcon-Segovia, 1983 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004).

### **Fadiga**

A fadiga extrema e debilitante ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com SSp (Kassan, 2001 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004). Muitos pacientes acham esta característica da doença mais problemática do que os sintomas exócrinos. Os pacientes passam várias horas na cama tentando descansar ou dormir, mas a maioria relata que eles não se sentem “descansados” ao despertar (Manthorpe et al., 1997 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004). Embora a causa dessa fadiga seja indeterminada, o hipotireoidismo (geralmente subclínico), que é frequentemente associado com SSp, pode contribuir para tal (Ostuni et al., 2002 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004).

O hipotireoidismo parece ser comum em pacientes com SSp (Pérez et al., 1995; D’Arbonneau et al., 2003 *cit. in.* Fox, 2005). A síndrome está presente em cerca de 10% dos pacientes com doenças autoimunes da tiroide (Tektonidou et al., 1995 *cit. in.* Fox, 2005).

### **Envolvimento vascular**

O fenômeno de Raynaud pode-se encontrar em mais de 1/3 dos pacientes com SSp (Skopouli et al., 1990 *cit. in.* Rehman, 2003).

Estes doentes também podem apresentar trombose venosa profunda, ainda que a manifestação mais comum seja a vasculite apresentada com cor uma púrpura (Mody e Cassim, 1998 *cit. in.* Rehman, 2003).

### **Envolvimento pulmonar**

Raramente o envolvimento pulmonar é clinicamente significativo em pacientes com SSp (Papiris e Maniati, 1999 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004). A tosse é muitas vezes o principal sintoma respiratório e é geralmente um sintoma de xerotraqueia. Outras potenciais complicações pulmonares incluem alveolite linfocítica, pneumonite intersticial linfocítica e fibrose, e pseudolinfoma (Franquet et al., 1999 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004).

### **Envolvimento renal**

As manifestações renais incluem nefrite intersticial (Gamron et al., 2000 *cit. in.* Fox, 2005). Alguns pacientes apresentam paralisia hipocalémica (Siamopoulos et al., 1994 *cit. in.* Fox, 2005), cálculos renais ou osteomalacia (Fulop e Mackay., 2004 *cit. in.* Fox, 2005).

Deve-se ter atenção sobre os medicamentos quando há deterioração do estado renal, incluindo agentes não-esteroides anti-inflamatórios (AINEs) (Nishimagi et al., 2001 *cit. in.* Fox, 2005).

### **Envolvimento gastrointestinal**

As manifestações gastrointestinais incluem disfagia, que é em parte devida à xerostomia, mas também à disfunção do esófago (Feist et al., 1999 *cit. in.* Fox, 2005). As alterações atróficas leves no antro são mais comuns em pacientes com SSp do que

nos pacientes saudáveis, mas é raro encontrar atrofia grave da mucosa (Collin et al., 1997 *cit. in.* Fox, 2005).

Os pacientes com gastrite devem ser examinados para *Helicobacter pylori*, devido a que este organismo tem sido associado com linfomas MALT na SSp (Raderer et al., 2001 *cit. in.* Fox, 2005).

### **Envolvimento neuropsiquiátrico**

A doença neurológica é talvez a manifestação extraglandular mais grave da SSp e pode envolver nervos cranianos e periféricos e, raramente, o sistema nervoso central. Uma das formas mais comuns da neuropatia craniana vista na SSp é a neuralgia do trigêmeo (Carsons, 2001).

### **3.7. Prevenção dos sintomas nos pacientes com SSp**

#### **3.7.1. Prevenção na cavidade oral**

Os pacientes com SSp devem evitar o uso de agentes irritantes como o álcool ou o tabaco, assim como ter uma boa higiene oral (López-Pintor et al., 2015). Devem fazer visitas regulares ao médico dentista e limitar o consumo de alimentos com açúcares refinados (Gallardo, 2008).

O médico dentista deve ensinar aos doentes com SSp como fazer uma higiene oral cuidada e até aconselhar o uso de pastas fluoretadas uma vez que existem estudos sobre os seus benefícios para controlar a aparição e a progressão da cárie dentária (López-Pintor et al., 2015). Por outro lado, é recomendável que pacientes com SSp diminuam o consumo de produtos açucarados, assim como a ingestão de bebidas ricas em açúcar e gaseificadas (González et al., 2014).

Os pacientes devem ser instruídos acerca do uso de aparelhos que podem melhorar a humidade do ambiente, como é, por exemplo, o uso de um humidificador. Da mesma forma, os pacientes devem evitar sistemas de aquecimento de ar quente e ar condicionado excessivo, devido à secura causada por eles (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

Os doentes com SSp devem beber água regularmente, uma vez que ajuda a lubrificar os tecidos orais, aumentar o fluxo salivar e também ajuda a equilibrar o pH bucal e diminuir o risco de cárie (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

O controle químico é utilizado para diminuir a adesão e crescimento dos microrganismos presentes na placa dentária. Os produtos mais utilizados para este

controle químico são a clorhexidina, o xilitol e o flúor, que estão disponíveis na forma de spray, gel, vernizes, gomas de mascar, pastas e bochechos (González et al., 2014).

Em pacientes portadores de prótese removíveis existe um aumento do risco de infecções por *Cândida*, devido à capacidade do fungo para se alojar no acrílico. Para a prevenção, não está aconselhado o uso deste tipo de próteses durante a noite, sendo aconselhado a sua limpeza, nesta altura, com clorhexidina a 2% (Moutsopoulos e Moutsopoulos, 2001 *cit. in.* Mavragani e Moutsopoulos, 2007).

Os pacientes com SSp devem, se possível, evitar diuréticos, anti-hipertensores, antidepressivos, e anti-histamínicos pois podem piorar a hipofunção salivar (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

Uma nova estratégia em estudo para a prevenção é o uso de probióticos, como são o *Lactobacillus* e o *Bifidobacterium* spp. Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em níveis suficientes, causam benefício à saúde do hospedeiro. Podem ser administrados de diferentes formas (pastilhas, bochechos, cápsulas, etc.) (Tweman et al., 2012 *cit. in.* González et al., 2014).

Em medicina dentária, os probióticos são utilizados na prevenção da cárie, doença periodontal e candidíase oral, ainda que os resultados obtidos ainda não sejam conclusivos (Tweman et al., 2012 *cit. in.* González et al., 2014).

### **3.7.2. Prevenção ocular**

Pacientes com SSp devem evitar os climas ventosos e secos e viver de preferência em lugares com baixo nível de humidade, poeira e tabaco (Rehman, 2003)

Os pacientes com SSp devem evitar o uso de medicações que exacerbem a secura do olho tais como anticolinérgicos, anti-histamínicos ou diuréticos. Além disso, também é aconselhado a manutenção de um ambiente húmido, o uso de proteções laterais nos óculos, e pausas regulares durante a leitura (Samarkos e Moutsopoulos, 2005 *cit. in.* Mavragani e Moutsopoulos, 2007).

Neste tipo de doentes é aconselhado o uso de óculos de borracha com câmara fechada durante a noite para evitar a evaporação das lágrimas (Ramos-Casals et al., 2005).

### 3.8. Tratamento

Não existe uma cura para a SS uma vez que não há nenhum tratamento que consiga reduzir ou restaurar os danos causados às glândulas (Mathews et al., 2008). Sendo assim o tratamento é dirigido aos seus sintomas (Rehman, 2003).

O tratamento para o SSp é empírico e sintomático, e na cavidade oral envolve o uso de estimuladores de secreção salivar, substitutos e coadjuvantes (Margaix-Muñoz et al., 2009).

O tratamento é direcionado para reconhecer e tratar complicações da doença mais inicial e consiste em limitar os danos normalmente resultantes da xerostomia crónica e queratoconjuntivite (Kassan, 2001 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004).

“... Estimular os subtipos de recetores M1 e M3 acinar e células ductais das glândulas salivares e lacrimais, pilocarpina e cevimelina (secretogogos) são opções terapêuticas para o alívio da boca e olhos secos que acompanham a SS. Seu mecanismo de ação pode ajudar a prevenir a apoptose e atenuar os danos causados por citocinas pró-inflamatórias, além de otimizar a função residual das células glandulares em pacientes com SS” (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

A pilocarpina é um dos produtos mais estudados, no entanto, o facto de até 30% dos pacientes sofrer reações adversas, é o seu principal problema (Silvestre-Donat et al., 2004 *cit. in.* López-López et al., 2013). Habitualmente estes efeitos aparecem na primeira hora após a sua administração (Ramos-Casals et al., 2005).

O cloridrato de pilocarpina é um alcaloide natural com função parasimpaticomimética que atua sobre os recetores muscarínicos M3 e M2 das glândulas exócrinas. O tratamento com este alcaloide natural produz uma melhora de funcionalidade de 75% e consequentemente da xerostomia (Corominas et al., 2008).

Os efeitos adversos da pilocarpina estão relacionados com a sua ação colinérgica, os mais frequentes são o aparecimento de sudação, cefaleia, náuseas e dores gastrointestinais leves (Ramos-Casals et al., 2005). Desta forma, o seu uso pode causar o abandono do tratamento em 10-20% dos casos, e na maior parte dos casos os sintomas remitem após as primeiras 2-3 semanas (Vivino et al., 1999 *cit. in.* Ramos-Casals, et al., 2005).

A cevilamina é outro agonista muscarínico (não comercializado em Europa) com afinidade pelos recetores M3 e também apresenta alguma afinidade pelos recetores M2 causando menos sudorese (Corominas et al., 2008).

Os pacientes com glaucoma, asma incontrolada ou úlcera gástrica têm contraindicado o uso de pilocarpina e de cevilamina (Silvestre-Donat et al., 2004 *cit. in.* López-López et al., 2013). No entanto, também se recomenda cautela no uso destas substâncias em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, irite aguda, doença cardiovascular grave, doença biliar e nefrolitíase (Fox et al., 1991; Fife et al., 2002 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004).

### 3.8.1. Tratamento na cavidade oral

Assim como na prevenção e tratamento das infecções orais, o uso de substitutos salivares e a estimulação do fluxo salivar são as principais linhas de tratamento para as manifestações locais orais em pacientes com SSp (Mavragani e Moutsopoulos, 2007).

O tratamento para a boca seca é limitado a recomendações preventivas como a ingestão de grandes quantidades de água ou suave acidificação dos fluidos (tema já abordado no ponto anterior) e o uso de saliva artificial (Mašlínska et al., 2015).

O tratamento em pacientes com SSp destina-se a minimizar a xerostomia pela utilização de substitutos da saliva, estimulando a secreção salivar e prevenindo as cáries dentárias e infecções resultantes da xerostomia (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

“É fundamental para o indivíduo com boca seca tentar conseguir níveis adequados de saliva para eliminar a sintomatologia, evitar a aparição de cáries e infecções e facilitar que o paciente possa falar, comer e engolir de forma correta. Para isso, existem diferentes tratamentos que se podem usar em função do grau de secura oral” (López – Pintor et al., 2015).

Para o tratamento de candidíase oral, a primeira linha de tratamento é o uso de um antifúngico tópico, seguida de antifúngicos sistémicos quando a candidíase persistir ou quando houver episódios recorrentes. Os mais utilizados são a nistatina, em forma de pastilha ou suspensão oral topicamente, e o fluconazol ou o itraconazol, administrados sistemicamente em episódios persistentes ou recorrentes (Pedersen et al., 2005 *cit. in.* Mavragani e Moutsopoulos, 2007). Os pacientes são aconselhados a evitar drogas anticolinérgicas, se possível, uma vez que estas podem agravar a xerostomia e queratoconjuntivite seca, diminuindo ainda mais o fluxo de lágrimas e saliva (Kasper et al., 2006, *cit. in.* Bayetto e Logan, 2010).

### Estimuladores salivares locais

A produção de saliva pode ser estimulada mediante gomas de mascar sem açúcar, que aumentam o pH e a capacidade tampão (Dodds et al., 1991; Dawes et al., 2004 *cit. in.* González et al. 2014). Da mesma forma, os caramelos sem açúcar, em maior medida os de limão, favorecem a produção de saliva devido a que estimulam as papilas gustativas. (López-Pintor et al., 2015). A mastigação de alimentos duros como a cenoura ou manter as sementes da fruta na boca, pode ajudar a aumentar o fluxo salivar de forma mecânica quando existir função residual das glândulas. (Gallardo, 2008).

Outra alternativa mais dispendiosa, é a estimulação vibro táctil salivar. Esta estimulação é realizada através de um dispositivo electroestimulador intraoral que estimula a capacidade secretora residual, mas a evidência científica ainda é escassa para determinar a sua eficácia (Binon, 2005; Monteserín et al, 2014 *cit. in.* López-Pintor et al., 2015).

### Estimuladores salivares sistémicos

“Os pacientes que não tem os sintomas de secura perfeitamente controlados pela substituição de umidade devem ser considerados para o tratamento com estimulantes de secreção (secretogogos). Os recetores muscarínicos nos secretogogos estimulam as glândulas salivares e outros órgãos, conduzindo à secreção aumentada. (...) Existem dois agentes aprovados disponíveis para utilização como secretogogos em SS: pilocarpina e cevilamina” (Fox et al., 1991; Fox et al., 1998 *cit. in.* Carsons, 2001).

Geralmente, 15 minutos após a sua administração, a pilocarpina oral aumenta a taxa de fluxo salivar sendo esta mantida durante 4 horas ou mais (Moutsopoulos e Moutsopoulos, 2001 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004). No entanto, a sua ação depende da existência de porções residuais não afetadas nas glândulas exócrinas sendo este secretogogo mais eficaz nas fases iniciais da doença, quando a fibrose das células acinares começa (Bayetto e Logan, 2010).

### Substitutos salivares ou saliva artificial

Estes produtos não são geralmente aceites pelos pacientes, pois eles consideram que são de curta duração e pouco atraentes. Ainda assim devem, contudo, ser prescritos para pacientes com secura grave e nenhuma função salivar residual (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

Entre os substitutos salivares destacam-se a metilcelulose, a carboximetilcelulose e a hidroximetilcelulose (Gallardo, 2008).

### Medidas Gerais

Há grande variedade de produtos disponíveis para a melhoria da xerostomia em pacientes SSp. Uma vez que estes têm suplementos de cálcio, fosfato e iões de flúor, estes produtos também evitam a desmineralização e podem ser utilizados de maneiras diferentes (González et al., 2014).

### 3.8.2. Tratamento ocular

O objetivo principal do tratamento de pacientes com SSp que tem envolvimento ocular é o alívio dos sintomas de secura ocular sendo a terapia de substituição, a estimulação local da secreção lacrimal, e os procedimentos cirúrgicos de suporte as principais modalidades terapêuticas (Mavragani e Moutsopoulos, 2007).

A terapia inicial para a secura ocular é a administração de lágrimas artificiais de forma regular (Rehman, 2003). Estas lágrimas são gotas tópicas com ciclosporina A e corticosteroides (Mašlińska et al., 2015).

Para o tratamento da xeroftalmia são utilizadas lágrimas artificiais, com soluções baseadas em pilocarpina e ciclosporina em concentrações de 0,05% (Kujawa e Rózycki, 2005 *cit. in.* Margaix-Muñoz et al., 2009). Também são utilizadas como terapia de substituição, lágrimas artificiais de hialuronato de sódio, que podem oferecer alívio dos sintomas subjetivos e objetivos (Samarkos e Moutsopoulos, 2005 *cit. in.* Mavragani e Moutsopoulos, 2007).

Para os pacientes cuja secura ocular não é adequadamente controlada por métodos de preservação de humidade ou de substituição os secretogogos são o tratamento de eleição (Fox et al., 1991; Fife et al., 2002 *cit. in.* Kassan e Moutsopoulos, 2004).

O tratamento com pilocarpina, como referido atrás, um alcaloide natural, produz uma melhora funcional de 50% relativamente à xeroftalmia (Corominas et al., 2008).

Em casos severos, pode ser necessário o fecho dos ductos lacrimais (Mašlińska et al., 2015).

### **3.8.3. Tratamento das condições extraglandulares**

O tratamento das manifestações extraglandulares da SSp é muito similar ao utilizado em outras doenças autoimunes. Ele é baseado na utilização de anti-inflamatórios, antimaláricos, corticoides e imunossupressores (Manoussakis et al., 1996; Tishler et al., 1999; Arturi et al., 2003 *cit. in.* Ramos-Casals et al., 2005).

#### **Anti-inflamatórios não esteroides**

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) costumam proporcionar alívio dos sintomas músculo-esqueléticos menores da SS, assim como do inchaço doloroso da glândula parótida (Kassan e Moutsopoulos, 2004). Eles ajudam no tratamento de artralgias / mialgias (Soto-Rojas e Kraus, 2002).

#### **Antimaláricos**

##### *Hidroxicloroquina*

É uma droga de ação lenta que é usada para diminuir a frequência das crises de artralgia, exantema e linfadenopatia em pacientes com SS que manifestam uma alta taxa de sedimentação de eritrócitos e hiperglobulinemia policlonal (Fox, 2005).

Kruize et al. descobriram que hidroxycloroquina melhorou a ESR, mas não aumentou o volume de fluxo lacrimal (Fox, 2005).

Fox et al. relataram diminuição da dor na cavidade oral e fluxo salivar aumentado em 82% dos pacientes com uma melhoria geral de 62% (Soto-Rojas e Kraus, 2002).

### **Corticosteroides**

O seu uso está limitado, na SSp, ao tratamento de manifestações extraglandulares graves. Em casos raros, um curso curto com uma dose baixa de corticosteroides pode aliviar os sintomas comuns de dor e incapacidade (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

Os corticosteroides são utilizados quando há envolvimento visceral, incluindo lesões de vasculite, pneumonia, neuropatia e nefrite. Eles são eficazes, mas o seu uso está limitado pelos seus efeitos colaterais usuais, incluindo osteoporose, diabetes, problemas cardiovasculares, ou perturbação do humor (Fox, 2005).

Os pacientes com SS têm maior problemas com a toma de corticosteroides que a população geral, como por exemplo a aceleração da doença periodontal ou da candidíase (Fox, 2005).

### **Imunossupressores**

Atualmente, não existe nenhum tratamento capaz de modificar a evolução da SSp. A sua abordagem terapêutica extraglandular requer uma terapia específica do órgão com corticosteroides (tema já abordado) e imunossupressores (Ramos-Casals e Brito-Zerón, 2007).

O uso de agentes biológicos alvo de moléculas e recetores envolvidos na etiopatogénia da SSp abre uma nova era na manutenção terapêutica e qualidade de vida deste tipo de pacientes.

## Agentes biológicos

**Tabela 5:** Novas e possíveis abordagens terapêuticas na SS primária utilizando agentes biológicos (Ramos-Casals e Brito-Zerón, 2007).

---

### Novas e possíveis abordagens terapêuticas na SS primária utilizando agentes biológicos

---

Terapia com alvo em células B:

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

Terapia com alvo em células T:

- Efalizumab (anti-CD11a)
- Alefacept (anti-CD2)
- Abatacept (anti-CD80 / 86)

Terapias com alvo em citocinas

- Infliximab (anti-TNF)
- Etanercept (anti-TNF)
- Tocilizumab (anti-IL6R)
- Anti-IL10
- Anti-IL17
- Anti-IFN

Terapias direcionadas ao sistema complemento:

- Eculizumab (anti-C5a / C5b-9).

## Terapias com alvo em células B

### *Rituximab*

O rituximab (RTX), é um anticorpo quimérico anti-CD20 que provou ser eficaz na redução da destruição das glândulas salivares e na redução da infiltração inflamatória das mesmas, apresentando como efeito a depleção de células B e também de linfócitos T. Após a infusão de RTX, também se pode observar uma redução significativa do fator reumatoide IgM no soro (Meijer et al., 2010 *cit. in.* Maślińska et al., 2015).

O RTX tem sido usado com sucesso para tratar as manifestações sistêmicas da SSp (Ramos-Casals e Brito-Zerón, 2007). O tratamento com RTX também tem também influência na redução dos sintomas de secura, fadiga e artralgia (Maślińska et al., 2015).

**Tabela 6:** Indicações clínicas para o uso de rituximab na SSp (Ramos-Casals e Brito-Zerón, 2007).

---

#### Indicações clínicas para o uso de rituximab na SSp

---

- Queratoconjuntivite seca
  - Disfunção da glândula salivar
  - Artrite severa
  - Neuropatia periférica
  - Glomerulonefrite
  - Vasculite crioglobulinêmica
  - Esclerite refratária
  - Citopenias graves
  - Linfoma de células B
-

*Ocrelizumab*

É um anticorpo anti CD-20 humanizado que tem o mesmo efeito que o Rituximab, mas com menor imunogenicidade (Corominas et al., 2008).

*Epratuzumab*

O Epratuzumab é um anticorpo monoclonal anti-CD22 humanizado que provoca a depleção, moderada, de células B (Maślińska et al., 2015).

Este fármaco modula a reatividade das células B em vez de causar a destruição destas. A sua eficácia e segurança foram estabelecidas no tratamento da SSp (Steinfeld et al., 2006 *cit.in.* Margaix-Muñoz et al., 2009).

*Belimumab*

O belimumab é um anticorpo monoclonal que inibe a atividade biológica de estimulador de Linfócitos B (BLyS). Ainda está em estudo, mas há um estudo clínico de fase II que mostrou benefícios em pacientes com SSp (Levasque, 2009; Mariette et al., 2013 *cit. in.* Maślińska et al., 2015).

Este fármaco tem como alvo as células B, e é um anticorpo monoclonal anti-BAFF. Estudos experimentais realizados por Gottenberg et al. sugerem que o BAFF tem um papel chave no desenvolvimento de processos autoimunes / linfoproliferativos em SSp (Ramos-Casals e Brito-Zerón, 2007).

### Terapias com alvo em células T

#### *Efalizumab*

É um anticorpo anti CD-11 que, sendo terapia contra células T, baseia a sua eficácia nas moléculas de adesão, nomeadamente integrinas que participam nas diferentes fases da migração T e B (Corominas et al., 2008).

#### *Alefacept*

É um fármaco imunoregulador seletivo anti-CD2. A sua ação principal leva à depleção de linfócitos T (Ramos-Casals e Brito-Zerón, 2007).

#### *Abatacep*

É uma proteína de fusão solúvel que bloqueia os ligandos CD80 e o CD86 da superfície de células apresentadoras de antígeno que fazem interface com o CD28 - recetor de células T imprescindível para a sua ativação (Ramos-Casals e Brito-Zerón, 2007).

### Terapias com alvo em citocinas

#### *Infliximab*

O infliximab é um anticorpo quimérico anti – TNF  $\alpha$ . (Caroyer, et al., 2002). Não é considerado um tratamento de primeira linha (Ramos-Casals e Brito-Zerón, 2007).

### **3.9. Prognóstico**

O prognóstico da boca seca está condicionado pela prevenção, o diagnóstico da causa e o tratamento precoce (López-López et al., 2013).

O prognóstico de vida dos pacientes com SSp não difere muito da população geral. A causa de mortalidade deste tipo de pacientes é similar à população saudável, só aumenta caso apresentem fatores prognósticos de adversidade ou quando a síndrome está associada a outra doença autoimune (Brito-Zerón e Ramos-Casals, 2007).

### **III. Conclusão**

A SS é uma doença autoimune comum e de progressão lenta que pode apresentar manifestações específicas e sistêmicas (Kassan e Moutsopoulos, 2004).

Pode ser classificada como SSp e SSs, sendo que a primária aparece de forma isolada e a secundária aparece associada a outras doenças autoimunes como a artrite reumatoide ou o lúpus eritematoso sistêmico.

Esta síndrome afeta aproximadamente 2% da população mundial, sendo uma das três doenças autoimunes mais frequentes que afetam o gênero feminino.

A sua etiopatogênese é multifatorial, complexa e ainda não é compreendida de forma clara, sendo influenciada por fatores genéticos, hormonais, ambientais e vírus.

É muito importante o papel dos Médicos Dentistas no diagnóstico da SSp, uma vez que na maior parte dos casos são eles quem detetam os primeiros sintomas, mais propriamente a boca seca. O oftalmologista e o reumatologista também têm um papel importante no diagnóstico.

As provas auxiliares de diagnóstico são fundamentais para a confirmação do diagnóstico da SSp.

Ainda que esta doença tenha geralmente um curso indolor, as características clínicas envolvem uma larga variedade de órgãos, incluindo pele, olhos, cavidade oral, glândulas salivares, e sistemas, incluindo sistema nervoso, músculo-esquelético, geniturinário e vascular (Rehman, 2003).

Os pacientes com SSp geralmente apresentam ao nível oral: dificuldade em mastigar, falar e deglutir, alteração no paladar, lábios gretados, língua eritematosa e fissurada. Também podem apresentar queilite angular, maior índice de cárie e doença periodontal, erosão dentária, entre outras consequências.

O uso de prótese acrílica removível é dificultado neste tipo de pacientes pela falta de saliva, causando ulceração, dor da mucosa ou irritação, sendo a reabilitação com implantes dentários o tratamento de eleição caso o paciente precise repor alguma peça dentária.

A xerofthalmia é a maior manifestação da SSp, conduzindo esta a uma QS, cujos sintomas são uma sensação arenosa, coceira, sensação de ardor, e incapacidade para tolerar o tabaco e a luz.

Ainda que não exista cura para esta síndrome, estes pacientes podem ser submetidos a um tratamento direcionado aos seus sintomas, incluindo estimuladores de secreção salivar, substitutos e coadjuvantes a nível local, e tratamentos sistêmicos baseados na utilização de anti-inflamatórios, antimaláricos, corticoides e imunossupressores.

O prognóstico deste tipo de pacientes é similar ao da população geral, com exceção dos pacientes que sofram alguma complicação ou quando a síndrome se associa a outra doença autoimune.

#### IV. Bibliografia

Barboza, M. *et alii.* (2008). Correlação entre sinais e sintomas de olho seco em pacientes portadores de síndrome de Sjögren. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 71 (4), pp. 547-52.

Bayetto, K. e Logan, R. M. (2010). Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Australian Dental Journal*, 55 (s1), pp. 39-47.

Bowman, S. J. e Fox, R. I. (2014). Classification criteria for Sjogren's syndrome: nothing ever stands still!. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73 (1), pp. 1-2.

Brandt, J. E. *et alii.* (2015). Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biology of Sex Differences*, 6 (1), pp. 1-13.

Brito-Zerón, P. e Ramos-Casals, M. (2008). Evolución y pronóstico del paciente con síndrome de Sjögren primario. *Medicina Clínica*, 130 (3), pp. 109-115.

Caroyer, J. M., Manto, M. U. e Steinfeld, S. D. (2002). Severe sensory neuropathy responsive to infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Neurology*, 59 (7), pp. 1113-1114.

Carsons, S. (2001). A Review and Update of Sjogren's Syndrome: Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *The American Journal of Managed Care*, 7 (s14), pp. S433-43.

Corominas, H., Fíguls, R. e Riera, M. (2008). Síndrome de Sjögren. *Reumatología Clínica*, 4, pp. 22-27.

- Fox, R. I. (2005). Sjögren's syndrome. *The Lancet*, 366 (9482), pp. 321-331.
- Gallardo, J. (2008). Xerostomía: Etiología, Diagnóstico y Tratamiento. *Revista Médica Mexicana de Seguro Social*, 46 (1), pp. 109-116.
- González, S. *et alii.* (2014). Oral manifestations and their treatment in Sjögren' s syndrome. *Oral Diseases*, 20 (2), pp. 153-161.
- Goules, A., Tzioufas, A. e Moutsopoulos, H. (2014). Classification criteria of Sjögren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 48, pp. 42-45.
- Jonsson, R. *et alii.* (2011). The complexity of Sjögren's syndrome: Novel aspects on pathogenesis. *Immunology Letters*, 141 (1), pp. 1-9.
- Kassan, S. e Moutsopoulos, H. (2004). Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 164 (12), pp. 1275-1284.
- 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. 2575-2584.
- López-López, J., Jané, E. e Chimenos, E. (2014). Pronóstico y tratamiento de la boca seca. Revisión sistemática. *Medicina Clínica*, 142 (3), pp. 119-124.
- López-Pintor, R. M., Fernández, M. e Hernández, G. (2015). Oral Involvement in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. Multidisciplinary Care by Dentists and Rheumatologists. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 11 (6), pp. 387-394.

Margaix-Muñoz, M. *et alii.* (2009). Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal*, 14 (7), pp. E325-30.

Maślińska, M. *et alii.* (2015). Sjögren's syndrome: still not fully understood disease. *Rheumatology International*, 35 (2), 233-241.

Mathews, S. A., Kurien, B. T. e Scofield, R. H. (2008). Oral Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Journal of Dental Research*, 87 (4), pp. 308-318.

Mavragani, C. e Moutsopoulos, H. (2007). Conventional Therapy of Sjogren's Syndrome. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 32 (3), pp. 284-291.

Mavragani, C. e Moutsopoulos, H. (2014). Sjögren's Syndrome. *The Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 9, pp. 273-285.

Mavragani, C., Fragoulis, G. e Moutsopoulos, H. M. (2012). Endocrine alterations in primary Sjogren's syndrome: An overview. *Journal of Autoimmunity*, 39 (4), pp. 354-358.

Ng, K. e Isenberg, D. (2008). Sjögren's Syndrome. Diagnosis and Therapeutic Challenges in the Elderly. *Drugs & Aging*, 25 (1), pp. 19-33.

Nikolov, N. e Illei, G. (2009). Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, 21 (5), pp. 465.

Ramos-Casals, M., Tzioufas, A. e Font, J. (2005). Síndrome de Sjögren. Nuevas perspectivas terapéuticas. *Medicina Clínica*, 124 (3), pp. 111-115.

Ramos-Casals, M. e Brito-Zerón, P. (2007). Emerging biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*, 46 (9), pp. 1389-1396.

Rehman, H. U. (2003). Sjögren's Syndrome. *Yonsei Medical Journal*, 44 (6), pp. 947-954.

Solans, R., Labrador, M. e Bosch, J. Á. (2001). Etiopatogenia del síndrome de Sjögren. *Medicina Clínica*, 116 (19), pp. 750-755.

Soto-Rojas, A. E. e Kraus, A. (2002). The Oral Side of Sjögren Syndrome. Diagnosis and Treatment. A Review. *Archives of Medical Research*, 33 (2), pp. 95-106.

Vitali, C. *et alii*. (2002). Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61 (6), pp. 554-558.

Voulgarelis, M. e Tzioufas, A. (2010). Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*, 6 (9), pp. 529-537.

Yamamoto, K. (2003). Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 2 (1), pp. 13-18.