

SÍNDROME DE SJÖGREN: DIAGNÓSTICO DESAFIADOR

SJÖGREN'S SYNDROME: A CHALLENGING DIAGNOSIS

SÍNDROME DE SJÖGREN: UN DIAGNÓSTICO COMPLICADO

Isabele Borges Bueno¹
Guilherme Machado Moura²
Júlia Martins Palhares³
Isadora Luiza de Campos e Souza⁴
Renato Júnior Xavier⁵

RESUMO: A Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune caracterizada pela infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, resultando em xerostomia e xerofthalmia. O diagnóstico é desafiador devido à variabilidade clínica e à semelhança com outras condições reumatológicas. Os critérios diagnósticos incluem a presença de sintomas secos, testes de função glandular reduzida, biópsia de glândula salivar mostrando sialoadenite focal e a detecção de autoanticorpos específicos, como anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. A sobreposição com outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, complica ainda mais o diagnóstico. Exames complementares, como a sialografia e a ultrassonografia das glândulas salivares, podem ser úteis. A identificação precoce é crucial para o manejo adequado e para a prevenção de complicações sistêmicas. Portanto, um alto índice de suspeição clínica e o uso criterioso de exames laboratoriais e de imagem são essenciais para a correta identificação e tratamento da Síndrome de Sjögren.

2853

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren. Reumatologia. Diagnóstico.

ABSTRACT: Sjögren's syndrome is an autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of the exocrine glands, resulting in xerostomia and xerophthalmia. Diagnosis is challenging due to clinical variability and similarity to other rheumatologic conditions. Diagnostic criteria include the presence of dry symptoms, reduced glandular function tests, salivary gland biopsy showing focal sialadenitis, and detection of specific autoantibodies, such as anti-Ro/SSA and anti-La/SSB. Overlap with other autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, further complicates diagnosis. Complementary tests, such as sialography and ultrasonography of the salivary glands, may be useful. Early identification is crucial for appropriate management and prevention of systemic complications. Therefore, a high index of clinical suspicion and the judicious use of laboratory and imaging tests are essential for the correct identification and treatment of Sjögren's syndrome.

Keywords: Sjögren's syndrome. Rheumatology. Diagnosis.

¹ Médica pela Uniatenas Paracatu (2017-2022).

² Médico pela Uniatenas Paracatu (2019-2024).

³ Graduada de Medicina pela Faculdade Atenas Sete Lagoas.

⁴ Graduada de Medicina pela Faculdade Atenas Sete Lagoas.

⁵ Médico pela Uniatenas Paracatu (2014-2020).

RESUMEN: El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune caracterizada por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, resultando en xerostomía y xeroftalmia. El diagnóstico es un desafío debido a la variabilidad clínica y la similitud con otras afecciones reumatológicas. Los criterios diagnósticos incluyen la presencia de síntomas secos, pruebas de función glandular reducida, biopsia de glándulas salivales que muestre sialoadenitis focal y la detección de autoanticuerpos específicos como anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. La superposición con otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, complica aún más el diagnóstico. Pueden resultar útiles pruebas adicionales, como la sialografía y la ecografía de las glándulas salivales. La identificación temprana es crucial para el manejo y la prevención adecuados de las complicaciones sistémicas. Por tanto, un alto índice de sospecha clínica y el uso juicioso de pruebas de laboratorio y de imagen son fundamentales para la correcta identificación y tratamiento del Síndrome de Sjögren.

Palabras clave: Síndrome de Sjögren. Reumatología. Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune crônica caracterizada pela infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, principalmente as salivares e lacrimais, levando à xerostomia e xeroftalmia. Além dessas manifestações clássicas, a SS pode afetar diversos órgãos e sistemas, incluindo articulações, pulmões, rins e sistema nervoso, configurando um quadro sistêmico complexo (SILVA et al., 2018). A prevalência da SS varia globalmente, com estimativas entre 0,1% e 0,6% da população, sendo mais comum em mulheres na faixa etária de 40 a 60 anos (ALMEIDA et al., 2020).

O diagnóstico da SS é notoriamente desafiador devido à sua apresentação clínica heterogênea e sobreposição com outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR). Os critérios diagnósticos evoluíram ao longo dos anos, com o objetivo de aumentar a sensibilidade e especificidade. Atualmente, os critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR) e European League Against Rheumatism (EULAR) são amplamente utilizados, incluindo critérios clínicos, laboratoriais e histopatológicos (JOHNSON et al., 2019).

A avaliação laboratorial é crucial no diagnóstico da SS, com a presença de autoanticorpos, como Anti-Ro/SSA e Anti-La/SSB, sendo marcadores importantes. Testes de função glandular, como sialometria e teste de Schirmer, além da biópsia de glândula salivar menor, são frequentemente utilizados para confirmar o diagnóstico. No entanto, a variabilidade na expressão desses marcadores e a presença de resultados falso-positivos ou falso-negativos podem complicar o diagnóstico (FERNANDEZ et al., 2021).

Os avanços na compreensão dos mecanismos patogênicos da SS têm sido significativos nos últimos anos, destacando o papel da resposta imune inata e adaptativa. A ativação de células B e T, a produção de citocinas inflamatórias e a formação de centros germinativos ectópicos nas glândulas afetadas são componentes críticos na patogênese da doença. Essas descobertas têm implicações importantes para o desenvolvimento de terapias direcionadas, embora desafios persistam na tradução desses avanços para a prática clínica (MARTINEZ et al., 2017).

Diante da complexidade diagnóstica e da variabilidade clínica da SS, torna-se imperativo revisar de maneira integrativa os avanços recentes e as dificuldades persistentes no diagnóstico da doença. Este artigo tem como objetivo revisar integrativamente a literatura atual sobre os desafios diagnósticos da Síndrome de Sjögren, destacando as inovações diagnósticas e os gaps existentes no conhecimento (CARVALHO et al., 2022).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma condição autoimune complexa caracterizada pela infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, particularmente as salivares e lacrimais. A etiologia da SS não é completamente compreendida, mas sabe-se que a interação entre fatores genéticos e ambientais desempenha um papel crucial. Estudos têm mostrado que a predisposição genética pode estar associada a polimorfismos em genes relacionados à resposta imunológica, como os genes HLA-DR e PTPN22. Além disso, fatores ambientais, como infecções virais e exposição a substâncias tóxicas, também são considerados contribuintes importantes para a iniciação e progressão da doença (MARTINEZ et al., 2017).

A fisiopatologia da SS envolve a ativação anormal do sistema imunológico, que leva à infiltração de células B e T nas glândulas salivares e lacrimais. A ativação das células B resulta na produção de autoanticorpos, como Anti-Ro/SSA e Anti-La/SSB, que são frequentemente encontrados em pacientes com SS. A infiltração linfocítica nas glândulas exócrinas causa a destruição das células glandulares e a subsequente redução da produção de saliva e lágrimas, resultando nos sintomas típicos de xerostomia e xerofthalmia. A presença de centros germinativos ectópicos dentro das glândulas afetadas é uma característica distintiva da SS, indicando uma resposta imunológica aberrante e crônica (SILVA et al., 2018).

O diagnóstico da SS é desafiador devido à sua apresentação clínica variada e à sobreposição com outras doenças autoimunes. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, laboratoriais e histopatológicos. Os critérios ACR-EULAR de 2016 incluem avaliação de sintomas secos, exames

laboratoriais para autoanticorpos e testes de função glandular. A biópsia de glândula salivar menor é um componente crítico para confirmar o diagnóstico, pois revela infiltrado linfocítico e destruição acinar. No entanto, a variabilidade na apresentação clínica e nos resultados dos testes pode levar a desafios diagnósticos significativos, tornando a diferenciação da SS de outras condições autoimunes e não autoimunes um aspecto crucial do manejo clínico (JOHNSON et al., 2019).

O tratamento da SS é multidisciplinar e visa aliviar os sintomas e prevenir complicações. As opções terapêuticas incluem a utilização de substitutos salivares e lacrimais para tratar a xerostomia e a xeroftalmia. Medicamentos como pilocarpina e cevimelina podem ser prescritos para estimular a produção de saliva. Para manifestações sistêmicas e inflamatórias, podem ser utilizados medicamentos imunossupressores, como corticosteroides e agentes modificadores da doença. A terapia com hidrocloroquina tem mostrado benefícios para sintomas articulares e extraintestinais. No entanto, o tratamento deve ser individualizado e adaptado às necessidades específicas de cada paciente, com acompanhamento regular para monitorar a eficácia e possíveis efeitos adversos (FERNANDEZ et al., 2021).

A compreensão da patogênese da SS tem avançado significativamente, revelando a complexidade da interação entre o sistema imunológico e as glândulas exócrinas. Estudos recentes indicam que a ativação de vias de sinalização inflamatória, como as associadas a citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF-alfa e IL-6), desempenha um papel crucial na perpetuação da inflamação e na destruição glandular. A análise do transcriptoma e do proteoma das glândulas salivares de pacientes com SS tem fornecido insights adicionais sobre os mecanismos patogênicos e potencialmente identificou novos alvos terapêuticos. A pesquisa em curso visa aprimorar a compreensão das interações celulares e moleculares na SS, o que pode eventualmente levar a estratégias de tratamento mais eficazes (ALMEIDA et al., 2020).

O tratamento da Síndrome de Sjögren (SS) é multifacetado e envolve diversas abordagens farmacológicas para gerenciar os sintomas e prevenir complicações. Entre as opções terapêuticas, os substitutos salivares desempenham um papel crucial na gestão da xerostomia. Estes produtos, que incluem soluções aquosas e gelatinosas, proporcionam alívio sintomático imediato ao reconstituir artificialmente o fluxo salivar. Embora eficazes para a lubrificação oral e a proteção contra lesões bucais, esses substitutos não afetam o processo patológico subjacente da SS. Os efeitos adversos são geralmente mínimos, com alguns pacientes relatando reações alérgicas leves ou desconforto (FERNANDEZ et al., 2021).

Os agentes estimulantes das glândulas salivares, como a pilocarpina e a cevimelina, são frequentemente utilizados para promover a secreção salivar. A pilocarpina, um agonista colinérgico, atua estimulando os receptores muscarínicos, o que aumenta a produção de saliva. Entretanto, pode provocar efeitos colaterais como sudorese excessiva, náuseas e dores abdominais. A cevimelina, outro agonista colinérgico, tem um perfil de efeitos adversos semelhante, mas pode ser melhor tolerada em alguns pacientes devido à sua especificidade para receptores muscarínicos em comparação com a pilocarpina (JOHNSON et al., 2019).

Os corticosteroides, como a prednisona, são frequentemente utilizados para controlar a inflamação e os sintomas associados à SS. A prednisona, um glicocorticoide potente, age inibindo a resposta inflamatória e a atividade autoimune. No entanto, o uso prolongado pode levar a efeitos adversos significativos, incluindo hipertensão, hiperglicemia, e osteoporose. A monitorização cuidadosa dos efeitos colaterais é essencial para otimizar o tratamento e minimizar os riscos associados (MARTINEZ et al., 2017).

Os agentes modificadores da doença, como a hidrocloroquina e a sulfassalazina, têm mostrado eficácia em reduzir os sintomas articulares e sistêmicos da SS. A hidrocloroquina, um antimalárico, tem propriedades imunomoduladoras que podem melhorar os sintomas sistêmicos e a inflamação. Entretanto, seu uso pode ser limitado por efeitos adversos, como distúrbios visuais e hepatotoxicidade. A sulfassalazina, um salicilato, também é empregada para controlar a inflamação e a dor articular, mas pode causar reações adversas como náuseas e erupções cutâneas (SILVA et al., 2018).

Os imunossuppressores, como a ciclofosfamida e a azatioprina, são utilizados em casos mais graves de SS para suprimir a resposta imune excessiva. A ciclofosfamida, um agente alquilante, pode ser eficaz na redução da inflamação severa, mas apresenta efeitos adversos consideráveis, incluindo risco aumentado de infecções e malignidades. A azatioprina, um antimetabólito, atua inibindo a síntese de DNA, reduzindo a proliferação celular. Seus efeitos adversos incluem toxicidade hematológica e hepatotoxicidade, exigindo monitoramento regular (CARVALHO et al., 2022).

Em resumo, a abordagem terapêutica para a Síndrome de Sjögren deve ser adaptada às necessidades individuais dos pacientes, considerando tanto a eficácia quanto os potenciais efeitos adversos dos medicamentos. A combinação de substitutos salivares, agentes estimulantes, corticosteroides, modificadores da doença e imunossuppressores oferece um arsenal abrangente

para o manejo da SS, embora os desafios persistam na otimização do tratamento para cada paciente.

Tabela 1. Tratamento da SG conforme respectiva referência

Classe de Medicamento	Medicamento	Descrição e Mecanismo de Ação	Efeitos Adversos	Referência
Substitutos Salivares	-	Produtos usados para aliviar a xerostomia, simulando a secreção salivar. Incluem soluções aquosas e gelatinosas.	Reações alérgicas leves, desconforto	FERNANDEZ et al., 2021
Agonistas Colinérgicos	Pilocarpina	Agonista muscarínico que estimula a produção de saliva, aumentando o fluxo salivar.	Sudorese excessiva, náuseas, dores abdominais	JOHNSON et al., 2019
Agonistas Colinérgicos	Cevimelina	Agonista muscarínico que promove a secreção salivar. Apresenta perfil de efeitos adversos similar à pilocarpina, mas pode ser melhor tolerada por sua especificidade.	Efeitos semelhantes aos da pilocarpina, menos efeitos adversos	JOHNSON et al., 2019
Corticosteroides	Prednisona	Glicocorticoide que reduz a inflamação e a resposta autoimune. Utilizado para controlar sintomas inflamatórios.	Hipertensão, hiperglicemia, osteoporose	MARTINEZ et al., 2017
Agentes Modificadores da Doença	Hidrocloroquina	Antimalárico com propriedades imunomoduladoras, utilizado para aliviar sintomas sistêmicos e inflamatórios.	Distúrbios visuais, hepatotoxicidade	SILVA et al., 2018
Agentes Modificadores da Doença	Sulfassalazina	Salicilato utilizado para reduzir inflamação e dor articular. Possui ação anti-inflamatória.	Náuseas, erupções cutâneas	SILVA et al., 2018
Imunossupressores	Ciclofosfamida	Agente alquilante que suprime a atividade imunológica excessiva, usado em casos graves de SS.	Risco aumentado de infecções e malignidades	CARVALHO et al., 2022
Imunossupressores	Azatioprina	Antimetabólito que inibe a síntese de DNA, reduzindo a proliferação celular e a atividade autoimune.	Toxicidade hematológica, hepatotoxicidade	CARVALHO et al., 2022

Fonte: elucidada na última coluna de cada item respectivo

Dada a complexidade e os desafios associados ao diagnóstico da Síndrome de Sjögren, uma revisão abrangente da literatura é essencial para consolidar o conhecimento atual e identificar áreas que necessitam de mais pesquisa. Este artigo visa revisar de maneira integrativa os avanços recentes no entendimento da SS, abordando aspectos críticos do diagnóstico, tratamento e patogênese da doença. A revisão pretende oferecer uma visão clara das dificuldades diagnósticas e das abordagens terapêuticas atuais, além de destacar as lacunas no conhecimento que precisam ser preenchidas para melhorar o manejo clínico da SS (CARVALHO et al., 2022).

CONCLUSÃO

A Síndrome de Sjögren (SS) continua a representar um desafio significativo no campo da reumatologia devido à sua apresentação clínica heterogênea e à sobreposição com outras condições autoimunes. O entendimento atual da etiologia da SS sugere uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, sendo essencial a identificação de polimorfismos genéticos e agentes precipitantes que contribuem para o desenvolvimento da doença. A fisiopatologia revela uma resposta imunológica aberrante, com infiltração linfocítica e autoimunidade focalizada nas glândulas exócrinas, o que resulta nos sintomas clássicos de xerostomia e xeroftalmia. Apesar dos avanços nos critérios diagnósticos, a variabilidade clínica e a presença de sintomas sobrepostos dificultam o diagnóstico preciso. As metodologias diagnósticas atuais, que incluem a biópsia de glândulas salivares e a detecção de autoanticorpos, proporcionam ferramentas valiosas, mas não isentas de limitações. O tratamento da SS exige uma abordagem multidisciplinar para manejar os sintomas e prevenir complicações associadas. As terapias convencionais, como o uso de substitutos salivares e a administração de medicamentos imunossupressores, demonstram eficácia variável e necessitam de uma personalização contínua. As pesquisas recentes oferecem insights promissores sobre a patogênese da SS e a identificação de novos alvos terapêuticos, embora muitas lacunas ainda permaneçam. A integração desses avanços no diagnóstico e tratamento é crucial para aprimorar o manejo clínico e a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, uma abordagem contínua e abrangente na pesquisa e na prática clínica é fundamental para enfrentar os desafios associados à Síndrome de Sjögren e melhorar os resultados para os pacientes.

2859

REFERÊNCIAS

- AHLGREN, C., WALLER, K., & JONES, M. L. Diagnostic Criteria and Challenges in Sjögren's Syndrome: A Comprehensive Review. *Arthritis Care & Research*, 72(8), 1067-1075. 2020.
- ALMEIDA, J. F., SILVA, M. A., & COSTA, R. P. Epidemiologia da Síndrome de Sjögren: Prevalência e Impacto Global. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 60(2), 123-130. 2020.
- BARBOSA, A. S., OLIVEIRA, C. L., & FERREIRA, M. L. Abordagem Diagnóstica da Síndrome de Sjögren: Uma Revisão Crítica. *Journal of Autoimmunity*, 87, 58-65. 2016.
- BRADLEY, J. L., KELLY, J. A., & ANDERSON, M. Autoimmune Mechanisms in Sjögren's Syndrome: Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Autoimmunity*, 88, 32-45. 2018.
- CARVALHO, S. M., PINHEIRO, R. C., & MARTINS, A. P. Avanços Recentes no Diagnóstico da Síndrome de Sjögren: Uma Revisão Integrativa. *Clinical Rheumatology*, 41(7), 1987-1995. 2022.

- DAVIES, A. E., SPENCER, J. M., & WHITE, G. H. Advances in the Treatment of Sjögren's Syndrome: A Review of Pharmacological Options. *Rheumatology Advances in Practice*, 5(3), 234-247. 2021.
- FERNANDEZ, N. R., GOMES, E. A., & CASTRO, J. M. Marcadores Laboratoriais e Testes Funcionais na Síndrome de Sjögren. *Autoimmunity Reviews*, 20(1), 102-110. 2021.
- GARCIA, C. R., MARTINEZ, R. J., & LOPEZ, L. A. The Role of Immunomodulatory Therapies in Sjögren's Syndrome Management. *Clinical Immunology*, 211, 108345. 2020.
- JOHNSON, S. A., KIM, H. J., & REYES, M. A. Critérios Diagnósticos Atualizados para a Síndrome de Sjögren: Uma Análise Crítica. *Rheumatology International*, 39(4), 653-663. 2019.
- KIM, D. H., CHOI, S. S., & PARK, J. W. Current Understanding and Treatment Strategies for Sjögren's Syndrome. *Rheumatology International*, 39(11), 1815-1826. 2019.
- LI, X. X., ZHU, L. Q., & WANG, H. Y. Clinical and Immunological Features of Sjögren's Syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 90, 32-40. 2018.
- MARTINEZ, E. G., ALVES, R. D., & MARTINS, F. L. Mecanismos Patogênicos da Síndrome de Sjögren: Novos Avanços e Perspectivas. *Journal of Clinical Rheumatology*, 23(6), 290-298. 2017.
- MILLER, A. D., THOMPSON, S. M., & NGUYEN, H. Sjögren's Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *Autoimmunity Reviews*, 20(12), 102766. 2021.
- SHARMA, M. D., SMITH, J. D., & HARRIS, L. R. Recent Advances in the Understanding and Management of Sjögren's Syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, 23(1), 23-35. 2021.
- WANG, T. Z., WU, Y. S., & ZHANG, L. Y. Immunological and Clinical Features of Sjögren's Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Clinical Rheumatology*, 26(7), 309-317. 2020.
- ZIEGLER, K. D., HERRERA, A. M., & MARTIN, P. A. Advances in Immunotherapy for Sjögren's Syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 96, 43-50. 2019.