

Síndrome de sjögren: revisão de literatura

Sjögren's syndrome – literatura review

Danielle Arze TEIXEIRA^I
Paula Fernanda UZUN^I
Jeane de Fátima Correia Silva ALVES^{II}

Correspondência para/Correspondence to:
Jeane de Fátima Correia Silva ALVES
jeane.alves@newtonpaiva.br

RESUMO

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma desordem inflamatória crônica auto-imune, caracterizada pela presença de infiltrado linfocítico nas glândulas exócrinas e consequente disfunção das mesmas. As principais glândulas afetadas são as lacrimais e as salivares e é, frequentemente, associada a manifestações como, secura ocular (ceratoconjuntivite seca) e bucal (xerostomia). A redução do fluxo salivar (xerostomia) pode dificultar a mastigação e a deglutição, propiciar a ocorrência de infecção secundária por *Candida* spp e cárie dentária. Esta síndrome ocorre com maior frequência entre as mulheres de meia-idade. A síndrome de Sjögren é geralmente classificada, clinicamente, em primária ou secundária. A primária caracteriza-se pela presença de ceratoconjuntivite seca, xerostomia e anormalidades extraglandulares enquanto a forma secundária se manifesta associada com outras doenças auto-imunes. Os mecanismos patológicos da doença ainda não foram completamente elucidados. A ampliação do conhecimento sobre a fisiopatologia e evolução da síndrome poderá favorecer o estabelecimento de um diagnóstico correto e da terapêutica adequada. O presente artigo tem como objetivo descrever os principais sinais e sintomas, métodos de diagnóstico e terapêutico para as alterações bucais associados à síndrome.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren. Glândulas salivares. Xerostomia.

ABSTRACT

Sjögren's syndrome is a chronic, autoimmune, inflammatory disorder characterized by the lymphocytic infiltration in exocrine gland and secondary gland dysfunction. The salivary and lacrimal glands are specifically affected and are frequently associated with manifestations as dry eye (keratoconjunctivitis sicca) and mouth (xerostomia). The diminished saliva (xerostomia) can result in difficulty chewing and swallowing, secondary Candida infection and tooth decay. This syndrome occurs most frequently among middle-aged women. Sjögren's syndrome is usually classified by a clinician as either 'primary' or 'secondary'. Primary Sjögren's syndrome occurs by itself and secondary Sjögren's syndrome occurs when another connective tissue disease is present. The pathogenetic mechanisms of Sjögren's syndrome have not been fully elucidated, resulting in the lack of pathophysiology knowledge of the management of this autoimmune exocrinopathy. The understanding about pathophysiology and evolution provide the correct diagnosis and appropriate therapy. This article aims to describe the main signs and symptoms, methods of diagnosis and therapy for oral abnormalities associated with the syndrome.

Keywords: Sjogren's syndrome. Salivary glands. Xerostomia.

^I Acadêmicas do Curso de Odontologia do Centro Universitário Newton Paiva/BH-MG. ^{II} Professora Titular I do Curso de Odontologia do Centro Universitário Newton Paiva/BH-MG; Doutora em Patologia Bucal, jeane.alves@newtonpaiva.br

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sjögren (SS) foi descrita pelo oftalmologista sueco, Henrik Sjögren, em 1933¹. É considerada uma exocrinopatia inflamatória auto-imune crônica. As causas específicas são desconhecidas, mas acredita-se que fatores nutricionais, imunológicos, neurológicos, virais, hereditários, genéticos e hormonais possam estar ligados à ocorrência da doença².

As principais manifestações são a redução ou perda total da função das glândulas salivares (xerostomia) e lacrimais (ceratoconjuntivite seca), causados pela infiltração linfoplasmocitária nos tecidos glandulares que desencadeiam um quadro clássico¹.

Pode ser classificada em primária das glândulas exócrinas (SS primária) quando não há outra doença autoimune concomitante, e em secundária, quando associada a outras doenças autoimunes como, artrite reumatóide, lúpus eritematosos sistêmicos, esclerose sistêmica progressiva, esclerodermia, doença de Graves, dentre outras (SS secundária)³.

Embora os sintomas característicos da SS sejam olhos e boca seca, os pacientes portadores desta síndrome também podem apresentar disfunção renal, gastrointestinal, circulatória, pulmonar, hepática, pancreática e nervosa. Também podem apresentar fadiga e dor nas articulações⁴. Além disso, esses pacientes exibem o maior risco para o desenvolvimento de linfoma e apresentam elevada incidência de linfoma de células B2.

Cerca de 90% dos pacientes com SS são do gênero feminino, com idade média ao diagnóstico de 50 anos. Embora a maioria dos pacientes diagnosticados com SS sejam mulheres em idade mais avançada, a doença também pode afetar crianças, adolescentes e adultos jovens⁵.

Nos países europeus se estima uma prevalência de 0,6% a 3,3% e incidência de 4 casos por 100.000. Em estudo realizado na Grécia, foi observado uma prevalência de 0,09% e uma incidência de 0,005% por ano na população⁶. Estudos relatam prevalência de 1% a 4,2% na população nos EUA⁷.

Os sintomas, iniciais da doença são inespecíficos, o que dificulta o estabelecimento do diagnóstico. Desta forma o estabelecimento do diagnóstico inicial de SS, por vezes, é postergado em vários anos². A SS tem sido subdiagnosticada se comparada a outras doenças autoimunes, pois o diagnóstico é mais complexo e depende de uma avaliação multidisciplinar, na qual participam profissionais de várias áreas, como dentistas, médicos oftalmologistas e reumatologistas. Além disso, os sintomas são brandos, o que causa maior morbidade do que mortalidade e, consequentemente, uma subnotificação da doença⁵.

O presente artigo tem como objetivo discutir os principais sinais e sintomas, dados epidemiológicos, métodos de diagnóstico e terapêutico para as alterações bucais associados à SS.

REVISÃO DE LITERATURA

Etiologia

Em 1933, o oftalmologista sueco Henrik Sjögren, descreveu os achados clínicos e histológicos em mulheres que apresentavam artrite reumatóide, boca seca e olhos secos. Sjögren introduziu o termo “ceratoconjuntivite seca” (CCS) para se referir aos sintomas de olhos secos associado à síndrome, e distingui-la dos sintomas causados pela falta de vitamina A (xeroftalmia). As causas da SS não são conhecidas, mas tem sido sugerido que a etiologia seja autoimune devido à associação da inflamação com níveis aumentados de auto-anticorpos no plasma dos pacientes².

O sistema imunológico do paciente reage contra as glândulas exócrinas o que resulta na incapacidade secretoras das mesmas⁸. Os auto-anticorpos são produzidos pelas células epiteliais ductais e causam apoptose celular epitelial⁹. A detecção dos auto-anticorpos possui valor diagnóstico no conjunto de critérios necessários para o estabelecimento do diagnóstico da síndrome. Outra alteração imunológica que pode ser detectada é o acúmulo de leucócitos, principalmente, linfócitos T CD4 (de 60% a 70%) e por uma quantidade inferior de linfócito B, no local de resposta inflamatória.

Entretanto, na SS primária, a ativação de linfócitos B ocorre em cerca de 50% a 90% dos pacientes. Além disso, foi identificado que as células epiteliais das glândulas salivares apresentam altos níveis de citocinas, como interleucina 1 β , interleucina 6 e TNF α ⁹.

Epidemiologia

Acredita-se que nos EUA, existem aproximadamente 1 milhão de pessoas com SS com o diagnóstico estabelecido⁷. Estudos mostram que a prevalência da SS primária varia de 0,04% a 4,8%². Essas variações podem ser atribuídas às diferenças metodológicas dos estudos. Um estudo preliminar realizado com a população da cidade de Vitória, no estado do Espírito Santo, Brasil apontou que a prevalência da doença, de acordo com os critérios americano-europeus, foi de 0.17%¹⁰.

A SS pode acometer pacientes de todas as idades, no entanto, mulheres durante a quinta e sexta décadas de vida são as mais afetadas. Acredita-se que grande parte das mulheres na faixa etária entre 52 a 72 anos esteja no período da menopausa e que a falta dos hormônios femininos (estrógeno e progesterona) pode estar relacionado ao desenvolvimento da síndrome⁸. Raramente, ocorre em criança, mas quando é diagnosticada na infância acomete com maior frequência meninas com idade média de 10 anos¹¹.

Os pacientes com SS também apresentam elevada incidência de linfoma de células B tipo não-Hodgkin, quando comparada com a da população sadia¹².

Diagnóstico

O diagnóstico da SS é baseado em achados clínicos e laboratoriais, bem como na sintomatologia e na associação a outras doenças⁸. Em 2002, a Comunidade Internacional de Reumatologistas estabeleceu os critérios para o diagnóstico da SS (Critérios europeus modificados pelo Grupo de Consenso Americano-Europeu em 2002). Os critérios para o diagnóstico da doença incluem a presença de ceratoconjuntivite e xerostomia, manifestações subjetivas e objetivas da síndrome, exame oftalmológico anormal, presença de auto-anticorpos séricos e achados histopatológicos de infiltração leucocitária em glândulas

salivares menores². Sendo assim, o diagnóstico da síndrome depende de uma avaliação multidisciplinar, na qual a participam profissionais de várias áreas, como dentistas, médicos oftalmologistas e reumatologistas.

Métodos de Diagnóstico Bucal

O exame histopatológico das glândulas salivares menores de lábio inferior é um método útil para o diagnóstico da SS. Além da biópsia, a sialografia das glândulas salivares maiores tem um papel importante na avaliação da síndrome. A sialografia possui baixo custo, quando comparada a exames mais sofisticados, como a cintilografia, ultrassonografia e tomografia computadorizada, além de ser pouco invasiva simples e rápida¹.

A biópsia das glândulas salivares menores de lábio inferior é considerada o teste mais eficaz e definitivo, para o diagnóstico da SS. O procedimento cirúrgico consiste na obtenção, por meio da biópsia, de 5 a 10 glândulas com agregados de 50 ou mais linfócitos (um foco) na maior parte da amostra avaliada⁸.

A sialografia consiste em um método radiográfico para avaliar alterações anatômicas nos ductos das glândulas salivares através do uso de um meio de contraste. Pacientes com a SS apresentam um aumento de sialectasias caracterizando-se pelo aspecto de “neve” ou “árvore de Natal”².

A sialometria mede o fluxo salivar, com ou sem estimulação das parótidas ou glândulas salivares maiores, individualmente. O método mais simples é a coleta não estimulada por 15 minutos, se a medida for inferior a 1,5ml, o fluxo é considerado baixo².

A cintilografia é um exame invasivo de observação de tecidos e órgãos vivos, através da injeção de isótopos radioativos. Em pacientes com a SS o exame cintilográfico anormal tem sido um achado comum e deve ser associado com a redução do fluxo salivar, com a sialografia e com a intensidade do infiltrado linfocitário da biópsia de glândula salivares menores para se fechar o diagnóstico da síndrome¹³.

Manifestações Clínicas Bucais

A SS pode ocorrer de forma isolada ou primária (SSp) ou em associação com outras doenças autoimune ou secundária (SSs)¹⁴. A SSp caracteriza-se pela presença de ceratoconjuntivite seca, xerostomia e anormalidades extraglandulares. Ocorre perda de elementos glandulares, destruição da inervação, liberação de citocinas inflamatórias, perda gradual e progressiva da função secretora da glândula. As glândulas exócrinas salivares e lacrimais são as mais afetadas. No entanto, outras glândulas exócrinas também podem ser acometidas como o pâncreas, glândulas sudoríparas, glândulas mucosas do trato respiratório, gastrointestinal e urogenital. A SSs se manifesta associada com outras doenças autoimunes. Órgãos como, fígado, rins e sistema nervoso central podem ser afetados². No entanto, é de grande importância o conhecimento sobre xerostomia, pelo dentista, pois é a principal manifestação da SS primária.

Os sintomas da SS ocorrem com maior frequência durante a meia-idade. Os pacientes podem apresentar ressecamento da boca e dos olhos, além de fadiga extrema, mialgia, artralgia e transtorno psíquico. A hipossalivação e o ressecamento da mucosa bucal podem dificultar a deglutição e a fala, favorecer a ardência bucal e aumento na experiência a cáries dentárias, além de maior probabilidade no desenvolvimento de doença periodontal^{2,8}.

Xerostomia

Entre as suas diversas funções, a saliva exerce um importante papel na cavidade bucal. Sua ausência ou a diminuição de seu fluxo normal pode causar aumento na prevalência de cárie, doença periodontal, patógenos oportunistas e traumatismos, principalmente em usuários de próteses¹⁵.

A xerostomia é uma sensação subjetiva de boca seca que pode estar associada ou não à redução da função secretora das glândulas salivares. Pode ser encontrada em pacientes de qualquer faixa etária, principalmente entre pessoas com idade mais avançada. Existem causas diversas para xerostomia. São sintomas não valorizados

pelo médico, onde não tem só implicância física, como psicológicas e sociais¹⁵.

Os pacientes com SS que apresentam a xerostomia exibem secura nos lábios, língua e faringe e a consequente sensação dolorosa e de ardor da mucosa que dificultam a fala, mastigação e deglutição e a digestão dos alimentos. Indivíduos com a síndrome, geralmente, exibem saliva viscosa e também podem apresentar língua fissurada e despapilada. Além disso, a xerostomia tem sido relacionada com o maior risco de infecções da mucosa bucal para esses pacientes¹⁶. Dentre as infecções que afetam a mucosa bucal de pacientes com a SS, podemos destacar a candidíase, principalmente a forma eritematosa crônica e a queilite angular¹⁴.

A redução do fluxo salivar associado à ausência de autolimpeza predis põem os indivíduos a uma maior incidência de cárie dental, e a doenças periodontais¹⁴.

Isso ocorre devido à redução da ação imunológica e do efeito tampão da saliva o que favorece o desequilíbrio da microbiota bucal². Alguns pacientes ainda exibem aumento da glândula parótida normalmente simétrico e com recorrência¹⁴.

Tratamento

O estabelecimento do diagnóstico da SS é fundamental para o início precoce do tratamento. A SS não tem cura e o tratamento tem como objetivo aliviar os sinais e sintomas, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes. Além de modificar o curso da doença, evitando assim o desenvolvimento de sequelas³.

Tem sido indicado o uso de lágrimas artificiais para alívio dos sintomas da ceratoconjuntivite. Também é recomendado o uso de óculos fechados a fim de conservar uma película de lágrima nos olhos¹⁷.

O alívio dos sintomas da xerostomia pode ser feito com uso de chicletes sem açúcar, água com gotas de limão, agentes mucolíticos como a bromexina e de saliva artificial em spray ou pastilha para diminuir a sensação de boca seca. Sugere-se também que seja suspenso o consumo de substâncias irritantes como café e o álcool.

Para casos mais graves de xerostomia, tem sido indicado o uso de pilocarpina (5mg) ou cevimeline (30 mg) via oral. A picocarpina estimula a produção salivar residual em alguns pacientes. Outro medicamento que também pode ser usado para estimular a secreção de saliva é a administração baixas doses de interferon por via oral⁸. Pacientes com SS devem ter acompanhamento odontológico e ser atendido pelo dentista com maior frequência. Além disso, é indicado o uso diário de flúor para prevenir o desenvolvimento e progressão da cárie dentária¹⁸.

DISCUSSÃO

A SS é uma doença auto-imune inflamatória crônica de causa desconhecida, porém caracterizada pela infiltração linfocitária focal no epitélio glandular exócrino de múltiplos órgãos, com aparecimento de sinais e sintomas em diversas localizações¹⁹. São reconhecidas e comprovadas duas formas da doença, a SS Primária e a SS Secundária. A SS primária envolve apenas a síndrome isolada, e a SS secundária está associada a outras doenças autoimune sendo essa uma apresentação mais rara da doença¹⁴.

A síndrome acomete, principalmente, paciente do gênero feminino. A idade média de início dos sintomas é de 47,5 anos. No entanto, a idade média dos pacientes no momento do diagnóstico é de 51,5 anos. Isso ocorre devido às dificuldades para se fechar o diagnóstico da síndrome¹⁹. A ocorrência de SS é rara em crianças e as manifestações precoces podem ser parotidite recorrente, com causa ainda desconhecida, com hipóteses virais, bacterianas, malformações, desordens imunológicas e alérgicas²⁰.

Atualmente, não há cura para a Síndrome de Sjögren, o tratamento é apenas paliativo e visa o alívio dos sinais e sintomas, com consequente melhoria na qualidade de vida dos indivíduos².

De acordo com Liquidado (2005)⁹ o julgamento clínico realizado por um médico experiente é o melhor recurso disponível para identificação da síndrome, já que não existe um exame padrão-ouro para o diagnóstico. O

objetivo do diagnóstico é tentar reunir o maior número possível de sinais e sintomas para confirmar a síndrome. Não é aceito nenhum sinal, achado clínico ou marcador imunológico, isoladamente, para se fechar o diagnóstico da SS2. Sendo assim, o diagnóstico da síndrome acaba sendo realizado tardiamente, devido às dificuldades de reunir todos os critérios diagnósticos, devido ao curso variável da doença e o amplo espectro de manifestações clínicas. Com o diagnóstico tardio, há uma necessidade crescente de consultas médicas, odontológicas, oftalmologistas e reumatologistas²¹.

O diagnóstico diferencial com outras doenças pré-existente como, linfoma, infecção por HIV, sarcoidose e doença de enxerto contra hospedeiro deve ser realizado³. Para isto é necessário a realização de uma investigação criteriosa que inclui uma anamnese detalhada, estudo de proteínas séricas, sialometria, sialografia, cintilografia e a realização de biópsia de glândula salivar labial².

A biópsia do lábio é considerada o método diagnóstico intrabucal mais seguro, embora não seja definitivo, se aplicado isoladamente, em função de baixas sensibilidade e especificidade, pois podem apresentar resultados falsos negativos²². Além da biópsia, a sialografia das glândulas salivares é de grande importância na avaliação da síndrome. A sialografia possui baixo custo, quando comparada a exames mais sofisticados, como a cintilografia, ultrassonografia e tomografia computadorizada, além de ser pouco invasiva, simples e rápida¹.

A saliva é um fluido composto de 99% de água e 1% de substâncias orgânicas e inorgânicas. Ela desempenha importante função imunológica, antimicrobiana e antifúngica. Além disso, exerce importante papel no tamponamento bucal, na emulsificação e na remineralização dentária. O fluxo salivar é bastante reduzido em pacientes portadores da SS o que acarreta diversas alterações na mucosa bucal, dificuldade na deglutição e na fala, ardência bucal e aumenta a predisposição para o desenvolvimento de cárie dental².

O tratamento da síndrome deve ser realizado por uma

equipe multidisciplinar composta por profissionais de diversas áreas como, dentistas, médicos oftalmologistas e reumatologistas².

CONCLUSÃO

A Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune que afeta, principalmente, mulheres com idade entre 45 e 52 anos. A SS afeta as glândulas exócrinas, como glândulas lacrimais e salivares. A xerostomia é a principal manifestação bucal da doença e altera importantes funções fisiológicas

como, mastigação, deglutição e fonação. O desconforto bucal, lesões cariosas, despapilação lingual, candidíase bucal, queilite angular e parotidite recorrente são complicações da xerostomia. É de grande importância que o cirurgião dentista esteja atento aos sinais e sintomas para o estabelecimento de um diagnóstico correto e para orientar o paciente sobre a doença. Como não há cura para a SS, o tratamento é paliativo e consiste em amenizar os sinais e sintomas e prevenir a ocorrência de infecções e cárie dentária.

REFERÊNCIAS

1. Lawall MA, Almeida JFA, Soubhia AMP, Moraes NP, Coclete GA. Síndrome de Sjögren: relato de caso clínico. Revista da Faculdade de Odontologia Universidade de Passo Fundo. 2006;11(2):77-80.
2. Santos M. Síndrome de Sjögren. Journal of Biodentistry and Biomaterials - Universidade Ibirapuera. 2013; 3:47-54.
3. Felberg S, Dantas, CEP. Diagnóstico e tratamento da Síndrome de Sjögren. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2006; 69(6): 959-63.
4. Taylor S. Sjögren's Syndrome Self-Help: tips for more comfortable living. Bethesda: Maryland; 2014. p. 18-20.
5. Pupo DB, Bussolot I, Liquidato BM, Korn GP. Proposta de um método prático de sialometria. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2002; 68(2):219-22.
6. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. Rheumatology. 2006;45(2):187- 91.
7. Talal N. - Sjögren's syndrome: historical overview and clinical spectrum of disease. Rheum Dis Clin North Am. 1992; 18(3): 507-15.
8. Nascimento AS, Aguiar YPC, Costa RO, Catão, MHCV, Fontes LBC. Síndrome de Sjögren e a prática da odontologia: revisão do conhecimento atual. Revista da Faculdade de Odontologia de Lins. 2013; 23(1): 46-50.
9. Liquidato MB, Bussoloti Filho I. Avaliação de sialometria e biopsia de glândula salivar menor na classificação de pacientes com Síndrome de Sjögren. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2005; 71(3): 346-54.

REFERÊNCIAS

10. Valim V, Zandonade E, Pereira AM, Brito Filho OH, Serrano EV, Musso C et al. Prevalência da síndrome de Sjögren primária em importante área metropolitana no Brasil. *Rev. Bras. Reumatol.* 2013; 53(1): 29-34.
11. Bezerra TP, Neto ICP, Dias EOS, Gomes ACAG. Síndrome de Sjögren secundária. Revisão de literatura e relato de caso clínico. *Arq. Odontol.* 2010; 46(4): 240-6.
12. Felberg S, Dantas CEP. Diagnóstico e tratamento da Síndrome de Sjögren. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.* 2006; 69(6): 959-63.
13. Cavasin Filho JC, Oliveira FP, Costa C, Giovani EM. Uso da cintilografia para o diagnóstico de alterações das glândulas salivares em pacientes HIV+ou em AIDS. *Rev. Inst. Ciênc. Saúde.* 2007; 25(1): 71-4.
14. Freitas TMC, Meideros AMC, Oliveira PT, Lima KC. Síndrome de Sjögren: revisão de literatura e acompanhamento de um caso clínico. *Revista Brasileira de Oftalmologia.* 2004; 2(70): 283-8.
15. Perotto J, Andrades KMR, Paza AO, Ávila LFC. Prevalência da xerostomia relacionada a medicação nos pacientes atendidos na Área de Odontologia da UNIVILLE. *Revista Sul Brasileira de Odontologia.* 2007; 2(4): 17-9.
16. Feio M, Sapeta P. Xerostomia em cuidados paliativos. *Acta Med Port.* 2005; 18:459-66.
17. Barboza, MNC et al. Correlação entre sinais e sintomas de olho seco em pacientes portadores da Síndrome de Sjögren. *Arquivos. Brasileiros de Oftamologia.* 2008; 71(4): 547-2.
18. Lima Junior JF, Sena MF, Ferreira MA. Condição oral dos pacientes com síndrome de Sjögren: uma revisão sistemática. *Revista Odonto Ciência.* 2005; 20(49): 210-6.
19. Muñoz MGHCHN, Castelão WCB, Saraiva FMD, Costa JCT, Queiroz MFOV. Síndrome de Sjögren Primário: manifestações exócrinas e não exócrinas. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2004; 2(44): 29-38.
20. Oliveira, W et al. Síndrome de Sjögren Primária em crianças: relato de caso. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.* 2005; 1(34): 50-2.
21. Alencar C, Rivaldo EG, Padilha DMP, Frasca LCF. Síndrome de Sjögren: relato de caso. *Scientia Medica.* 2007; 2(17): 97-100.
22. Amenábar JM, Martins GB, Cherubini K. Síndrome de Sjögren; uma abordagem estomatológica. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas.* 2004; 1(3): 124-9.