

Síndrome de Sjögren: uma abordagem estomatológica

José Miguel Amenábar*

Gabriela Botelho Martins*

Karen Cherubini**

Resumo

A síndrome de Sjögren é uma doença inflamatória que acomete as glândulas exócrinas, principalmente lacrimais e salivares. A queixa de boca seca constitui a principal manifestação clínica, que se acompanha de aumento das glândulas salivares principais em função do progressivo infiltrado linfocitário. Embora afete principalmente mulheres de meia-idade, pode acometer também crianças, jovens e homens. Neste artigo, os autores fazem uma revisão da literatura sobre a síndrome de Sjögren, abordando suas manifestações clínicas, métodos diagnósticos e tratamento.

Palavras-chave. Síndrome de Sjögren - Manifestações bucais - Diagnóstico e tratamento.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren é uma das doenças auto-imunes mais frequentes, cuja prevalência pode ser similar à da artrite reumatóide.¹ Existem dois tipos reconhecidos: a primária e a secundária. A síndrome primária caracteriza-se pela presença de ceratoconjuntivite seca, xerostomia e anormalidades extraglandulares. O envolvimento da síndrome de Sjögren primária não é limitado às glândulas salivares e lacrimais, mas inclui as glândulas da vagina, da pele e dos sistemas respiratório e gastrointestinal. Porém, a principal manifestação da síndrome primária é a xerostomia, o que é de grande importância para o cirurgião-dentista. A síndrome secundária é diagnosticada na presença de outras doenças do tecido conjuntivo, e o envolvimento sistêmico pode incluir fígado, rins

e sistema nervoso central.² Embora seja descrita como uma doença que afeta principalmente mulheres de meia-idade, com uma proporção mulher:homem de 10:1², a síndrome de Sjögren pode afetar também crianças, jovens e homens. O presente estudo tem por objetivo alertar o cirurgião-dentista quanto à sua responsabilidade no diagnóstico da doença e manutenção da saúde bucal desses pacientes.

ETIOLOGIA

A causa da síndrome de Sjögren permanece desconhecida, porém a inter-relação de fatores genéticos e ambientais pode participar do desenvolvimento e do curso clínico da doença.³

* Alunos do Programa de Doutorado em Estomatologia Clínica. PUCRS.

** Doutora em Estomatologia Clínica. Professora da Faculdade de Odontologia. PUCRS.

Serviço de Estomatologia

Hospital São Lucas. PUCRS.

Av. Ipiranga, 6690 2º andar Sala 231 Jardim Botânico

90 610-000 Porto Alegre RS Brasil

E-mail: kebini.ez@terra.com.br

A infiltração linfocitária e a progressiva substituição das glândulas exócrinas por tecido conjuntivo resultam na incapacidade secretora das mesmas. Alguns vírus, como Epstein-Barr, da hepatite C, e outros retrovírus têm sido associados à etiopatogênese da síndrome de Sjögren primária e às suas complicações.⁴ Porém nenhuma relação definitiva foi estabelecida entre esses agentes infecciosos e a doença.

A associação da inflamação com níveis aumentados de auto-anticorpos no plasma de pacientes com a síndrome sugere uma etiologia auto-imune.¹ Auto-anticorpos contra células epiteliais dos ductos, anticorpos antinucleares (ANA), ribonucleoproteínas (Ro/SS-A e La/SS-B), alfaprodina, calreticulina e fator reumatóide (RF) estão presentes em uma porcentagem alta dos pacientes com a síndrome.²

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Tanto a comunidade européia^{5,6} como a americana⁷ têm buscado definir mais claramente as normas para classificar os pacientes com síndrome de Sjögren e fornecer critérios mais precisos, porém o diagnóstico da síndrome primária continua sendo controverso.^{8,9,10} Os critérios mais utilizados, segundo a comunidade européia, são: (1) xerofthalmia; (2) xerostomia; (3) exame oftalmológico anormal (teste de Schirmer com resultado inferior a 1mm/min); (4) biópsia de glândula salivar menor evidenciando valores superiores a 1 foco/4 mm;² (5) fluxo salivar não estimulado menor do que 1,5 ml/5min (exceto para pessoas acima de 60 anos ou em uso de medicamentos anticolinérgicos); (6) presença dos anticorpos anti-Ro ou anti-La no sangue.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

A biópsia do lábio é considerada o método diagnóstico intra-oral mais seguro,¹¹ embora não seja definitivo, se aplicado isoladamente, em função de baixas sensibilidade e especificidade, sendo que os resultados falso-negativos podem oscilar de 18% a 40%.¹ Realiza-

za-se uma incisão de 1,5 cm ou 2 cm entre a comissura e a linha média do lábio inferior através da mucosa, e dissecam-se cinco ou mais glândulas salivares, que serão fixadas e avaliadas histologicamente.¹¹ Ao exame histológico, podem-se encontrar focos de infiltração linfocitária, atrofia acinar, hipertrofia do epitélio ductal e, conseqüentemente, obstrução gradual da luz do ducto. Na síndrome de Sjögren primária, o infiltrado linfocitário está distribuído ao redor dos ductos, enquanto, na secundária, apresenta-se distribuído ao redor dos vasos.^{11,12} A quantidade de infiltrado linfocitário é avaliada respeitando-se o critério de que um grupo de mais de 50 linfócitos é um "foco" e contando-se a quantidade de focos em 4mm² de tecido.¹³ Uma das desvantagens da biópsia do lábio é que esta constitui procedimento invasivo e inapropriado, se utilizada para controles periódicos. Além disso, os danos nas glândulas salivares menores podem diferir daqueles das glândulas maiores, e, a depender do grau de dano epitelial, a quantidade de fluxo salivar é afetada.¹

A sialometria mede o fluxo salivar e pode ser obtida de uma única glândula ou de todas as glândulas, com ou sem estímulo. O método mais simples é a coleta de saliva não estimulada, na qual a saliva total é coletada durante um período de 5 minutos e, posteriormente, mensurada. Valores menores do que 0,1 ml/min são considerados anormais.¹⁴ Segundo Speight, Kaul e Melsom¹⁵ e Haga e colaboradores,¹⁶ este método é reproduzível, e seus resultados mantêm-se estáveis durante um ano. Em pacientes que não desejam realizar biópsia do lábio, pode-se combinar a avaliação do fluxo total de saliva não estimulada com a pesquisa de auto-anticorpos.¹⁵ Outra opção consiste em mensurar-se o fluxo salivar estimulado da parótida, recolhendo-se a saliva diretamente da saída do ducto de Stenon após estimulação. A saliva é coletada por três minutos, e os valores inferiores a 0,5 ml/min são considerados anormais.¹⁵ Este método tem a desvantagem de não demonstrar alterações nos estágios iniciais da doença e requer equipamento especial bem como pessoal treinado. Para a estimulação das glândulas podem ser utilizados ácido cítrico, gotas

de limão, parafina ou chiclete sem açúcar.¹ Embora 46% dos portadores da síndrome de Sjögren apresentem fluxo salivar normal,¹⁷ sua medição deve ser realizada periodicamente para monitorar os pacientes.¹

A sialografia requer a injeção retrógrada de um meio de contraste através do ducto excretor da glândula. O método permite visualizar a arquitetura e a configuração dos ductos glandulares que, nos pacientes com síndrome de Sjögren, caracterizam-se pelo aspecto de “neve” ou de “árvore de Natal”. Em caso de dano severo, pode-se observar destruição completa da glândula.¹ A sialografia é dolorosa, demanda tempo e risco, e, às vezes, é difícil localizar o ducto excretor. Além disso, está contra-indicada em casos de disfunção glandular severa, pois o meio de contraste utilizado pode permanecer na glândula indefinidamente.¹⁸

Outro método diagnóstico disponível é a análise sialoquímica. Nesta, avaliam-se os componentes salivares orgânicos e inorgânicos por métodos como eletroforese, ELISA, Western-blot e imunofluorescência. Todos esses métodos investigam o dano às glândulas salivares e o efeito sobre o conteúdo de componentes da secreção, além de fornecerem informação sobre a atividade inflamatória local.¹ Várias proteínas têm sido estudadas, entre as quais podem-se citar a IgA,²⁰ a lactoferrina, as lisozimas e a â2-microglobulina.^{21,22} Níveis de cálcio, sódio, magnésio, potássio e cloro têm-se apresentado alterados em pacientes com a síndrome. A IgA pode estar diminuída,²⁰ e a concentração de â2-microglobulina na saliva é sugerida como exame auxiliar para confirmar o diagnóstico da síndrome.²¹ A grande desvantagem da análise sialoquímica é o fato de que alguns pacientes não produzem saliva, o que inviabiliza o procedimento.

A pesquisa de auto-anticorpos é fundamental para o diagnóstico da síndrome, cujo principal marcador hematológico é o aumento de anticorpos capazes de reconhecer tecidos humanos: anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B).²³ Esses auto-anticorpos podem estar presentes na saliva, no sangue e nas glândulas salivares.^{3,23}

Os níveis de auto-anticorpos são variáveis e, como podem ser encontrados em pessoas saudáveis,¹⁶ sua detecção na saliva não proporciona informação para o diagnóstico clínico da síndrome, mas pode servir como marcador de atividade.

A ressonância magnética e o ultra-som oferecem uma ótima visão do estado do parênquima glandular e são úteis no reconhecimento de cistos. Esses métodos têm sido empregados para o diagnóstico da síndrome de Sjögren, entretanto, em função do custo, não são utilizados como rotina. A ultra-sonografia é um método seguro e confiável para o diagnóstico, porém pode evidenciar alterações das glândulas salivares que ocorrem também em outras enfermidades associadas à xerostomia que não a síndrome de Sjögren.²⁴

AVALIAÇÃO SUBJETIVA DA BOCA SECA

Os termos xerostomia e hipossalialia possuem significados distintos. Hipossalialia é o fluxo salivar diminuído, enquanto xerostomia é a sensação de boca seca. Existem muitos fatores que podem causar a sensação de secura na boca, como, por exemplo, o grau de hidratação do paciente, o estado da mucosa e a função salivar.¹⁸ Segundo Daniels e Whitcher¹¹, 20% dos pacientes com síndrome de Sjögren apresentam sintomas de boca seca, e esses sintomas têm pouca relação com a sialometria.¹⁹

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da síndrome de Sjögren variam com a natureza do envolvimento glandular e extraglandular. A destruição glandular é mediada principalmente por linfócitos T CD4⁺,²⁵ porém, nos estágios iniciais da doença, a função secretora das glândulas não está afetada.² Na síndrome de Sjögren primária, ocorre perda de elementos glandulares e de receptores muscarínicos, destruição da inervação, liberação de citocinas inflamatórias pelos linfócitos, assim como perda gradual e progressiva da função secretora da glândula.²

A síndrome pode-se manifestar com secura da boca, dos olhos, do nariz, da pele e da vagina, sinusite periódica, tosse crônica, fadiga, fibromialgia, miosite, artralgia, artrite, sinovite, púrpura, vasculite, neuropatia periférica, psicose, esplenomegalia, linfadenopatia ou linfoma.^{2,27}

Geralmente, os pacientes apresentam saúde bucal pobre e acentuadas hipossalialia e xerostomia.² O fluxo salivar diminuído está associado com um aumento na taxa de cárie,^{26,27} verificando-se proporção aumentada de *S. mutans*, *Lactobacilli* sp e *Candida* sp.²⁸

Nos idosos com síndrome de Sjögren, a xerostomia pode levar a dificuldades de adaptação às próteses e à necessidade de tratamentos restauradores extensos.²⁹

TRATAMENTO

O adequado tratamento do paciente requer a interação entre cirurgião-dentista, reumatologista e oftalmologista. A detecção da hipossalialia é de grande importância, pois medidas devem ser tomadas para prevenir danos aos dentes, tecidos moles e para restabelecer a umidade da cavidade bucal.¹ Os pacientes necessitam de consultas odontológicas frequentes, bem como de uso diário de flúor, para prevenir a instalação e a progressão da cárie dentária. Os vernizes de flúor podem ser úteis na prevenção de cáries subgingivais,³⁰ e moldeiras odontológicas podem ser empregadas para aplicação de gel de flúor durante a noite.²⁷

A candidíase oral pode ser controlada por meio de antifúngicos, e o uso da clorexidina, para controle da placa bacteriana, associada aos vernizes de flúor, é efetivo nos pacientes de alto risco a cárie e doença periodontal.³¹

O uso de saliva artificial também é recomendado, porém é preferível realizar a estimulação do fluxo salivar. Para a estimulação da produção de saliva podem ser empregados ácido cítrico, gotas de limão, parafina ou chiclete sem açúcar.¹ O suplemento vitamínico à base de ervas LongoVital (Amarillo Biosciences, Amarillo, TX) mostrou-se capaz de aumentar o fluxo salivar,²⁷ e há relatos de que a acupuntura tem ajudado a diminuir a sensação de boca seca.³²

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Sjögren é considerada uma das doenças auto-imunes mais frequentes e, em seu quadro clínico, destaca-se a acentuada diminuição do fluxo salivar. Portanto, é imprescindível que o cirurgião-dentista conheça as características clínicas, os métodos de diagnóstico e o tratamento da enfermidade. Os pacientes devem ser adequadamente orientados, e medidas preventivas instituídas no sentido de se evitarem os danos aos tecidos bucais que podem advir da hipossalialia. A doença compromete o indivíduo não só física, mas também emocional e socialmente, cabendo aos profissionais a tarefa de diagnosticá-la e manejá-la de modo a proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes.

Sjögren's syndrome: a stomatologic approach

Abstract

Sjögren's Syndrome is an inflammatory disease that affects exocrine glands, especially lacrimal and salivary glands. The complaint of dry mouth constitutes the major clinical manifestation, which is followed by salivary glands enlargement, due to a gradual infiltration of lymphocytes. Although this disease affects mainly middle-aged women, it may also occur in children, youths and men. In this article, the authors present a literature review about Sjögren's syndrome, focusing on its clinical manifestations, diagnostic methods and treatment.

Keywords: *Sjögren's Syndrome. Oral manifestations. Diagnosis and treatment.*

REFERÊNCIAS

- 1 SOTO-ROJAS, A. E.; KRAUS, A. The oral side of Sjögren syndrome: diagnosis and treatment: a review. *Arch. Med. Res.*, New York, v.33, n.2, p.95-106, Mar./Apr. 2002.
- 2 HANSEN, A.; LIPSKY, P. E.; DORNER, T. New concepts in the pathogenesis of Sjögren Syndrome: many questions, fewer answers. *Curr. Opin. Rheumatol.*, Philadelphia, v.15, n.5, p.563-570, Sept. 2003.
- 3 MOUTSOPOULOS, H. M.; TZIOUFAS, A. G. Sjögren's syndrome. In: KLIPPEL J. H.; DIEPPE, P. A. (Ed.) *Rheumatology*. London: Mosby-Year Book Europe, 1994. p.1-12.
- 4 JAMES, J. A.; HARLEY, J. B.; SCOFIELD, R. H. Role of viruses in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.*, Philadelphia, v.13, n.5, p.370-376, Sept. 2001.
- 5 VITALI, C. et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study: The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, London, v.55, n.2, p.116-121, Feb. 1996.
- 6 BRUN, J. G.; MADLAND, T. M.; GJESDAL, C. B. Sjögren's syndrome in an outpatient clinic: classification of patients according to the preliminary European criteria and the proposed modified European criteria. *Rheumatology*, Basel, v.41, n.3, p.301-304, Mar. 2002.
- 7 VITALI, C. et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis.*, London, v.61, n.6, p.554-558, June 2002.
- 8 MANTHORPE, R. Sjögren's syndrome criteria. *Ann. Rheum. Dis.*, London, v.61, n.6, p.482-484, June 2002.
- 9 ZANDBELT, M.; VAN DEN HOOGEN, F. Sjögren's syndrome criteria. *Ann. Rheum. Dis.*, London, v.61, n.10, p.948, Oct. 2002.
- 10 VITALI, C. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, London, v.62, n.1, p.94-95, Jan. 2003.
- 11 DANIELS, T. E.; WHITCHER, J. P. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca: analysis of 618 patients with suspected Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.*, New York, v.37, n.6, p.869-877, Jan. 1994.
- 12 LEROY, J. P. et al. Follow up study of labial salivary gland lesions in primary Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, London, v.51, n.6, p.777-780, June 1992.
- 13 LEE, M. et al. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.*, Toronto, v.25, n.2, p.247-253, Feb. 1998.
- 14 PENNEC, Y. L. et al. Reappraisal of tests for xerostomia. *Clin. Exp. Rheumatol.*, Pisa, v.11, n.5, p.523-528, Sept./Oct. 1993.
- 15 SPEIGHT, P. M.; KAUL, A.; MELSOM, R. D. Measurement of whole unstimulated salivary flow in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, London, v.51, n.4, p.499-502, Apr. 1992.
- 16 HAGA, H. J. et al. Reliability and sensitivity of diagnostic tests for primary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.*, Toronto, v.26, n.3, p.604-608, Mar. 1999.
- 17 ATKINSON, J. et al. Major salivary gland function in primary Sjögren's syndrome and its relationship to clinical features. *J. Rheumatol.*, Toronto, v.17, n.3, p.319-322, Mar. 1990.
- 18 VALDEZ, I. H.; FOX, P. C. Diagnosis and management of salivary gland dysfunction. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.*, Alexandria, v.4, n.3/4, p.271-277, 1993.
- 19 PEDERSEN, A.; REIBEL, J.; NAUNTOFTE, B. Primary Sjögren's syndrome (pSS): subjective symptoms and salivary findings. *J. Oral. Pathol. Med.*, Copenhagen, v.28, n.7, p.303-311, Aug. 1999.

- 20 LEVY, Y. et al. IgA in Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.*, Pisa, v.12, n.5, p.543-551, Sept./Oct. 1994.
- 21 SWAAK, A. J. G.; VISCH, L.; ZONNEVELD, A. Diagnostic significance of salivary levels of B-2 microglobulin in Sjögren's syndrome. *Clin. Rheumatol.*, Brussels, v.7, n.1, p.28-34, Mar. 1988.
- 22 AL-HASHIMI, I.; HAGHIGHAT, N.; FOX, P. C. Salivary electrophoresis in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v.85, n.5, p.542-547, May 1998.
- 23 BEN-CHETRIT, E.; FISCHER, R.; RUBINOW, A. Anti-SSA/Ro and Anti-SSB/La antibodies in serum and saliva of patients with Sjögren's syndrome. *Clin. Rheumatol.*, Brussels, v.12, n.4, p.471-474, Dec. 1993.
- 24 MAKULA, E. et al. The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*, Basel, v.39, n.1, p.97-104, Jan. 2000.
- 25 XANTHOU, G. et al. CD4 cytotoxic and dendritic cells in the immunopathologic lesion of Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, Oxford, v.118, n.1, p.154-163, Oct. 1999.
- 26 FERGUSON, D. The flow rate and composition of human labial gland saliva. *Arch. Oral Biol.*, Oxford, v.44, n.1, p.11-14, May 1999.
- 27 FOX, R. I.; STERN, M.; MICHELSON, P. Update in Sjögren syndrome *Curr. Opin. Rheumatol.*, Philadelphia, v.12, n.5, p.391-398, Sept. 2000.
- 28 ALMSTAHL, A. et al. Oral microbial flora in Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.*, Toronto, v.26, n.1, p.110-114, Jan. 1999.
- 29 ASTOR, F. C.; HANFT, K. L.; CIOCON, J. O. Xerostomia: a prevalent condition in the elderly. *Ear Nose Throat J.*, Cleveland, v.78, n.7, p.476-479, July 1999.
- 30 HAUSEN, H.; KARKKAINEN, S.; SEPPA, L. Application of the high-risk strategy to control dental caries. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, Copenhagen, v.28, n.4, p.26-34, Aug. 2000.
- 31 ZAURA-ARITE, E.; TEN CATE, J. M. Effects of fluoride- and chlorhexidine-containing varnishes on plaque composition and on demineralization of dentinal grooves in situ. *Eur. J. Oral Sci.*, Copenhagen, v.108, n.2, p.154-161, Apr. 2000.
- 32 BLOM, M.; LUNDEBERG, T. Long-term follow-up of patients treated with acupuncture for xerostomia and the influence of additional treatment. *Oral Dis.*, Copenhagen, v.6, n.1, p.15-24, Jan. 2000.