



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**SÍNDROME DE *SJÖGREN***  
**A IMPORTÂNCIA DA BIÓPSIA DE GLÂNDULAS SALIVARES**  
***MINOR***

**Sara Isabel Braga Machado**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu

**Covilhã, maio de 2017**

# Dedicatória

À minha mãe e ao meu irmão,  
Por terem acreditado sempre em mim,  
E por me terem dado sempre força, apoio e amor,  
Para que este meu objetivo pudesse ser cumprido.

## Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço ao meu orientador, Dr. Pedro Abreu, pelo apoio prestado nas várias etapas que a construção da tese de mestrado implica, tanto na recolha de dados como na execução da própria tese e por toda a disponibilidade e dedicação demonstrada, muitas vezes com o seu próprio tempo tão apertado.

Agradeço também á minha família, sobretudo aos meus pais e irmão, por toda a paciência, compreensão, apoio e força que me deram na execução deste trabalho. Agradeço-lhes também os esforços que fizeram para que eu pudesse concluir este curso e para que tudo corresse da melhor forma ao longo destes seis anos.

Agradeço-te a ti, Maria, por toda a paciência e incentivo na realização desta tese e por todo o carinho e infinitas palavras de consolação e motivação ao longo de todo este percurso.

Agradeço aos meus amigos de Braga, por estarem sempre prontos para estar comigo quando regresso à minha cidade, apesar de por vezes estarem dois meses sem conseguirem ter notícias minhas.

Agradeço ainda à minha família da Covilhã, pela amizade construída ao longo destes 6 anos e por me fazerem sentir em casa sempre.

## Resumo

A Síndrome de *Sjögren* é considerada a segunda doença reumática autoimune mais frequente, afetando entre 0,05% e 0,4% da população mundial. Esta doença caracteriza-se pela inflamação crônica das glândulas salivares e lacrimais, dando origem aos seus principais sintomas: xerostomia (boca seca) e xeroftalmia (olho seco), respetivamente. Esta síndrome pode existir isoladamente (Síndrome de *Sjögren* primário) ou associada a uma doença do tecido conjuntivo como a Artrite Reumatóide ou Lúpus Eritematoso Sistémico (Síndrome de *Sjögren* secundário).

Apesar da forma primária não estar associada a nenhuma doença do tecido conjuntivo, pode ter sintomas extraglandulares como manifestações músculo-esqueléticas, pulmonares, cutâneas. Estas manifestações fazem, muitas vezes, com que a doença seja subdiagnosticada, uma vez que a sua apresentação pode mimetizar outras doenças, sendo, portanto, necessário um diagnóstico diferencial cuidadoso.

Um dos problemas que sempre surgiu foi o diagnóstico desta doença. Devido à sua complexidade, foram surgindo, ao longo dos anos, diferentes critérios de classificação para a diagnosticar. Estes foram sofrendo reavaliações e reformulações devido à falta de sensibilidade/ especificidade de alguns componentes ou características e devido também ao peso que cada componente deveria ter no diagnóstico desta doença.

Recentemente, foram apresentados os novos critérios de classificação para a Síndrome de *Sjögren*, sendo um dos mais importantes e de maior sensibilidade e especificidade: a biópsia das glândulas salivares *minor*.

A Biópsia das glândulas salivares *minor* é o critério que faz a confirmação do diagnóstico da Síndrome de *Sjögren* quando há casos suspeitos de terem a doença, sendo também crucial no prognóstico da mesma.

O objetivo deste estudo é demonstrar a importância e precisão da biópsia das glândulas salivares *minor* no diagnóstico da Síndrome de *Sjögren*. Neste contexto, vão também ser descritos os principais sintomas e sinais que os casos suspeitos apresentam, outros testes feitos no âmbito da disfunção glandular, perfil imunológico dos casos e a relevância que cada um destes pontos tem no diagnóstico desta doença.

## Palavras-Chave:

Síndrome de *Sjögren*; Síndrome de *Sjögren* primário; biópsia de glândulas salivares *minor*; xerostomia; critérios de diagnóstico;

## Abstract

Sjögren's syndrome is considered the second most frequent autoimmune rheumatic disease, affecting between 0,05% and 0,4% of the world population. The disease is characterized by the inflammation of salivary and lacrimal glands, which are the source of the two main symptoms: xerostomia (meaning dry mouth) and xerophthalmia (meaning dry eyes), respectively. This syndrome exists alone (primary Sjögren's Syndrome) or in association with a connective tissue disease, like Rheumatoid Arthritis or Systemic Lupus Erythematosus (secondary Sjögren's Syndrome).

Although the primary form is not associated with any connective tissue disease, it can have extraglandular symptoms like musculoskeletal, pulmonary, cutaneous manifestations. Frequently, this manifestations cause the disease to be subdiagnosed, because its presentation can mimetize other diseases. Thus, a careful differential diagnosis is required.

It has always been a problem to diagnose correctly this disease. Because of its complexity, over the years have emerged different classification criteria for the diagnosis. This criteria has been suffering revaluations and reformulations thanks to the lack of sensibility/specificity of some components or characteristics and also due to the ponderosity that each component should have in the diagnosis of the disease.

Recently new classification criteria were presented for Sjögren Syndrome, being the most important and the most sensitive and specific one: the Labial Salivary Gland Biopsy.

The Labial Salivary Gland Biopsy is the criteria that makes the confirmation of the Sjögren Syndrome's diagnosis when there are suspected cases of having the disease, being also crucial in its prognosis.

The aim of this study is to demonstrate the importance and precision of the labial salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjögren Syndrome. In this context, it will be described the main symptoms and signs that the suspected cases present, other tests made in the context of glandular dysfunction, immunological profile of the cases and the relevance of each of this points in diagnosis of the disease.

## Keywords:

Sjögren Syndrome; primary Sjögren Syndrome; Labial salivary gland biopsy; xerostomia; Diagnostic criteria;

# Índice

Dedicatória .....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Palavras-chave .....	v
Abstract .....	vi
Keywords .....	vii
Índice .....	viii
Lista de Figuras .....	ix
Lista de Tabelas .....	x
Lista de Abreviaturas .....	xi
Introdução .....	1
Características da doença .....	5
Patogénese .....	5
Manifestações Clínicas .....	6
Anticorpos presentes na doença .....	9
Materiais e Métodos .....	10
Resultados .....	12
Discussão .....	17
Conclusão .....	20
Bibliografia .....	21
Anexos .....	23
Anexo 1 .....	23

## Lista de Figuras

**Figura 1:** Distribuição da amostra por gênero.

**Figura 2:** Distribuição da amostra por idades.

**Figura 3:** Sintomas articulares.

**Figura 4:** Resultados Teste Lacrimal de *Schirmer*.

**Figura 5:** Valores Vitamina D.

**Figura 6:** Resultados Biópsia das Glândulas Salivares *Minor*.

# Lista de Tabelas

**Tabela 1** - Critérios de classificação AECG

**Tabela 2** - Critérios de classificação ACR-2012

**Tabela 3** - Critérios de classificação ACR-2015

**Tabela 4** - Resultados do estudo efetuado.

# Lista de Abreviaturas

ACR - *American College of Rheumatology*

AECG - *American-European Consensus Criteria*

ANA - Anticorpos Antinucleares

Anti-CCP - Anticorpos Anti- Peptídeos Citrulinados Cíclicos

Anti-Ro/SSA - Anticorpos contra antígeno Ro ou SSA

Anti-La/SSB - Anticorpos contra antígeno La ou SSB

AR - Artrite Reumatóide

BGSM - Biópsia das Glândulas Salivares *Minor*

CMV - Citomegalovirus

DHEA - Dehidroepiandrosterona

DHT - Diidrotestosterona

EBV - *Epstein Barr Virus*

EULAR - *European Ligue Against Rheumatism*

FM - Fibromialgia

FR - Fator reumatóide

FS - *FOCUS SCORE*

HCV - Vírus da Hepatite C

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

LES - Lúpus Eritematoso Sistémico

LNH - Linfoma Não-*Hodgkin*

MALT - Tecido Linfóide Associado à Mucosa

SICCA - *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance*

SS - Síndrome de *Sjögren*

## Introdução

A Síndrome de *Sjögren* (SS) é considerada a segunda doença reumática autoimune mais frequente, sendo a primeira, a Artrite Reumatóide (AR). Esta doença afeta entre 0,05% e 0,4% da população mundial e predomina no sexo feminino numa razão de 9:1 começando, geralmente, entre os 40 e os 60 anos de idade.<sup>1,2</sup>

A SS caracteriza-se pela inflamação crónica das glândulas salivares e lacrimais, dando origem aos seus principais sintomas: xerostomia (boca seca) e xeroftalmia (olho seco), respetivamente. A doença tem uma forma primária, cujas principais queixas são, na maioria das vezes, xerostomia e xeroftalmia, podendo também aquela apresentar sinais e sintomas extraglandulares como cansaço, mialgias, poliartralgias, fenómeno de *Raynaud*, púrpura, hipergamaglobulinemia, défice de Vitamina D. Tem também uma forma secundária, quando se associa a outras doenças do tecido conjuntivo, cujas mais frequentes são AR e Lúpus Eritematoso Sistémico (LES).<sup>3</sup>

A SS caracteriza-se pela infiltração mononuclear progressiva das glândulas exócrinas, havendo predomínio de linfócitos B e T, sendo que a proporção das células B aumenta com o agravamento das lesões.<sup>4</sup> A evolução destas lesões leva à atrofia da glândula e à perda da sua estrutura, ocorrendo este processo tanto nas glândulas salivares *minor* como nas glândulas salivares *major* (parótida, submandibular e sublingual).<sup>5</sup>

O presente estudo foca-se, essencialmente, na forma primária da SS. A etiologia desta doença é desconhecida mas, no entanto, pensa-se que seja fruto de uma interação entre fatores ambientais, genéticos e hormonais. Entre os fatores ambientais, suspeita-se que certos vírus sejam os responsáveis por desencadear a autoimunidade na doença.<sup>6</sup>

Uma vez que os sinais clínicos e sintomas mais característicos da SS primária não são exclusivos desta doença, sendo muitos deles também comuns noutras patologias do tecido conjuntivo, a biópsia das glândulas salivares *minor* (BGSM) tornou-se num *gold standard* para o diagnóstico diferencial entre as várias doenças.

Vários sinais e sintomas são indicativos para a realização da BGSM, sendo a presença de xerostomia/xeroftalmia, os motivos mais frequentes. Outras razões para a sua realização, são a presença de disfunção glandular, estabelecida através de testes como o teste de *Schirmer*, e a presença de anticorpos característicos da doença (ANAs, anti-SSA/SSB, FR (fator reumatóide)).

Ao longo dos anos, existiram vários critérios de classificação para a SS. Em 1993, surgiram os Critérios Europeus preliminares de classificação, usados na prática clínica durante vários anos. Estes critérios, entretanto, foram revistos surgindo, posteriormente, em 2002 os

critérios-AECG (*American-European Consensus Criteria*), nos quais a presença de anticorpos anti-SSA/SSB e uma BGSM positiva, eram obrigatórios. Estes critérios continham, no entanto, certos itens mais subjetivos, cuja especificidade não era adequada e, para além disso, as várias alternativas de diagnóstico não tinham o mesmo peso.

**Tabela 1:** Critérios de classificação AECG

Classificação AECG
<p><b>I. Sintomas oculares, resposta positiva para pelo menos uma das seguintes questões:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tem apresentado diariamente olhos secos por mais de 3 meses?</li> <li>2. Tem uma sensação recorrente de areia nos olhos?</li> <li>3. Usa substitutos de lágrima mais de 3 vezes por dia?</li> </ol>
<p><b>II. Sintomas orais, resposta positiva para pelo menos uma das seguintes questões:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tem apresentado diariamente sensação de boca seca por mais de 3 meses?</li> <li>2. Tem apresentado aumento das glândulas salivares recorrente ou persistente quando adulto?</li> <li>3. Frequentemente bebe líquidos para ajudar a engolir alimentos secos?</li> </ol>
<p><b>III. Sinais de comprometimento ocular, resultado positivo para um dos dois testes seguintes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teste de <i>Schirmer</i> I (<math>\leq 5</math>mm em 5 min);</li> <li>- Teste de Rosa Bengala ou outro corante (<math>\geq 4</math>).</li> </ul>
<p><b>IV. Histopatologia:</b> presença de um ou mais focos (aglomerados de 50 ou mais células inflamatórias) por 4mm<sup>2</sup></p>
<p><b>V. Envolvimento de glândula salivar, resultado positivo para um dos seguintes testes diagnósticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Sialometria com fluxo salivar total não-estimulado <math>\leq 1,5</math>ml em 15 min;</li> <li>. Sialografia da parótida mostrando sialectasias difusas, sem evidência de obstrução dos ductos maiores;</li> <li>. Cintigrafia salivar com atraso na captação, redução na concentração e/ou atraso na secreção do traçador.</li> </ul>
<p><b>VI. Auto-anticorpos, presença de um ou ambos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Anticorpos anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB.</li> </ul>
Classificação de Síndrome de <i>Sjögren</i> primário requer:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quatro de seis critérios entre eles uma Biópsia de Glândulas Salivares <i>Minor</i> positiva ou Anti-SSA/SSB positivos</li> <li>• Três dos quatro critérios objetivos (critérios de III a VI)</li> </ul>

Mais recentemente, em 2012, surgiu uma nova classificação desenvolvida pela SICCA (*Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance*), aprovada pelo ACR (*American College of Rheumatology*), constituída apenas por critérios objetivos. Em 2015, o ACR apresentou novos critérios de classificação para a SS, estando estes critérios muito próximos de aceitação, tanto por parte da ACR como da EULAR (*European Lique Against Rheumatism*), que possivelmente substituirão os critérios anteriores.<sup>6,7,8</sup>

Na classificação proposta em 2015, os critérios não têm o mesmo peso, sendo a BGSM e a presença de anticorpos anti-Ro/SSA, as características que mais pesam neste novo sistema de classificação.<sup>7,8</sup>

**Tabela 2:** Critérios de classificação ACR- 2012

Classificação ACR
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anti-SSA/Ro e/ou Anti-SSB/La positivos ou FR positivo e título de ANA <math>\geq</math> 1:320;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Biópsia da glândula salivar labial exibindo sialadenite linfocítica focal com uma pontuação <math>\geq</math> 1 foco/4 mm<sup>2</sup>;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Queratoconjuntivite seca com o score de coloração ocular <math>\geq</math> 3 (assumindo que o doente não usa colírios diários para glaucoma e não foi submetido a cirurgia oftalmológica nos últimos 5 anos).</li></ul>
Classificação da Síndrome de <i>Sjögren</i> primário requer:
Dois de três dos seguintes achados objetivos.

Este estudo tem como objetivo demonstrar a importância e precisão da BGSM, no diagnóstico da SS. Neste contexto, vão também ser descritos os principais sinais e sintomas que os casos suspeitos apresentam, outros testes feitos no âmbito da disfunção glandular e perfil imunológico, pois cada um destes parâmetros é importante para a BGSM ser efetuada e para se chegar a um diagnóstico final de SS, se for o caso.

**Tabela 3:** Critérios de classificação ACR-2015

Classificação ACR
<ul style="list-style-type: none"><li>• Biópsia da glândula salivar labial exibindo sialadenite linfocítica focal com uma pontuação <math>\geq 1</math> foco/4 mm<sup>2</sup> (<b>3 pontos</b>)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anti-SSA/Ro positivos (<b>3 pontos</b>)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Teste de <i>Schirmer</i> <math>\leq 5</math>mm em 5 minutos ou <i>score</i> de coloração ocular <math>\geq 5</math> ou taxa de fluxo salivar <math>\leq 0,1</math> mL por minuto (<b>1 ponto, cada</b>)</li></ul>
Classificação da Síndrome de <i>Sjögren</i> primário requer:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Um total de pelo menos 4 pontos</li></ul>

# Características da doença

## Patogénese

### Fator Hormonal

Nesta doença, o fato de a maioria dos pacientes serem mulheres, sugere a presença de um fator hormonal. Tanto este fator como o facto de a maioria terem idade superior a 40 anos, pensa-se que poderão ser explicados pela falta de estrogénio, que ocorre depois da menopausa e que parece ser fator protetor para esta doença. O estrogénio protege as células glandulares secretoras de sofrerem apoptose, sendo que na ausência daquele, essa proteção deixa de existir. Nos homens, a testosterona, é convertida em dihidrotestosterona (DHT) nas glândulas exócrinas, sendo este, um fator que impede a apoptose nestas glândulas. Na ausência de estrogénios, as mulheres necessitam de produzir dehidroepiandrosterona (DHEA), para esta ser convertida em DHT nas glândulas exócrinas. Contudo, este mecanismo está afetado na SS, levando à falta de proteção das glândulas exócrinas das mulheres.<sup>9</sup>

### Fator Ambiental

Hoje em dia, defende-se a existência de um fator ambiental desencadeador da autoimunidade na SS primária. Foram realizados estudos em pacientes com SS que demonstraram a existência de altos títulos de anticorpos contra o *Epstein Barr Virus* (EBV), sendo o DNA deste vírus encontrado também em células epiteliais das glândulas salivares, pondo a possibilidade deste fator ambiental ser um vírus. Em quantidades mais pequenas foram também encontrados anticorpos contra Citomegalovírus (CMV). Outros agentes virais que poderão estar implicados são o *H. pylori*, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o Vírus da Hepatite C (HCV), entre outros.<sup>3,6,10</sup> A persistência de material genético viral nas células epiteliais das glândulas salivares, pode induzir uma alteração das propriedades biológicas das mesmas e iniciar uma resposta imune severa.

## Manifestações Clínicas

### Xerostomia e Xeroftalmia - Apresentação e Diagnóstico Diferencial

A xerostomia e a xeroftalmia são os sintomas apresentados com mais frequência na doença, e os que levam, na maior parte das vezes, a uma investigação mais profunda e à realização de mais testes pela possibilidade de estar presente a SS.

A diminuição do fluxo nas glândulas lacrimais, origina um dano epitelial na córnea e conjuntiva, que provoca muitas vezes uma sensação incômoda equivalente à presença de areia nos olhos, irritação, fotossensibilidade, podendo ainda levar à ulceração e a infecções. No entanto, outras causas podem desencadear xeroftalmia, como o envelhecimento, em que há redução no fluxo de todas as glândulas exócrinas do corpo.<sup>3</sup> A xeroftalmia está também presente em doenças como a Fibromialgia (FM), Diabetes, AR, Sarcoidose, ausência congênita de glândulas lacrimais, podendo também ser secundária à toma de certos fármacos como, por exemplo, os antidepressivos.<sup>3,10</sup>

As pessoas que apresentam xerostomia, têm dificuldade de deglutição, podendo também apresentar desconforto ao falar e halitose oral. Devido à falta de lubrificação, podem, ainda, apresentar aftose oral, cáries dentárias (pela ausência de função antimicrobiana que a saliva confere), infecções (sendo a candidíase das mais frequentes), ulceração oral e eritema lingual. A secura orofaríngea está, também, presente em doenças como a Diabetes, a FM, LES, AR e Sarcoidose. Pode, também, ser devida a efeitos secundários de medicação/ drogas ou terapia com radiação. O envelhecimento, tal como desencadeia xeroftalmia, pode, também, originar xerostomia.<sup>3,10</sup> Estes sintomas causam grande desconforto aos pacientes, tendo grande impacto na qualidade de vida dos mesmos.

### Linfoma não-*Hodgkin*

Os pacientes com a SS primária têm um risco 10 a 15 vezes superior de desenvolver Linfoma não-*Hodgkin* (LNH) (principalmente, linfoma MALT - linfoma do tecido linfoide associado à mucosa) quando comparados com o resto da população.<sup>8</sup> Pensa-se que a génese do linfoma tem origem multifatorial, podendo existir uma etiologia genética como também haver uma associação ao agente infeccioso que desencadeia a autoimunidade.<sup>2,11</sup>

As pessoas com maior risco de desenvolver linfoma, apresentam muitas vezes características clínicas, serológicas e histopatológicas que funcionam como fatores de risco independentes para o desenvolvimento do LNH, como aumento das glândulas salivares, presença de FR, positividade para anti-SSA/anti-SSB, linfadenopatia, fenómeno de *Raynaud*, gamopatia monoclonal e hipocomplementemia (baixo C4). A BGSM feita nos doentes com risco de desenvolver esta patologia apresenta-se frequentemente com intensa infiltração linfocítica.<sup>11</sup>

O sítio onde mais frequentemente ocorre é nas glândulas parótidas, podendo, neste caso, haver indicação para biópsia neste local.<sup>4</sup> Assim, quando há aparecimento de um dos fatores de risco independentes acima supracitados, deve haver uma monitorização muito cuidadosa, uma vez que a presença de linfoma é preditor de mau prognóstico, aumentando a mortalidade dos pacientes portadores de SS primária.<sup>8,10</sup>

## Sintomas extraglandulares e Outras doenças autoimunes

A maior parte dos pacientes com SS apresenta, também, sintomas extraglandulares, que muitas vezes mimetizam outras doenças, com as quais é necessário um diagnóstico diferencial cuidadoso. As artralguas e a artrite fazem parte dos sintomas extraglandulares mais frequentes, podendo, muitas vezes, a artrite mimetizar AR. Estudos realizados demonstraram que a artrite presente na forma primária de SS tem um padrão simétrico e aditivo e é, normalmente, mais leve e não erosiva. Assim, quando há envolvimento de mais de cinco articulações, ou quando há erosão associada à artrite, poderemos estar perante uma Síndrome de *Sjögren* secundária cuja doença principal é a AR.<sup>12</sup>

Para além da caracterização da artrite, é também necessário consultar o perfil imunológico do doente. O FR é encontrado em doentes com AR, não sendo, no entanto, específico para esta doença, podendo estar presente, inclusive, em pacientes com SS primária. Existem, no entanto, os Anticorpos Anti-Peptídeos Citrulinados Cíclicos (anti-CCP), que têm uma elevada especificidade para AR e que, perante a sua presença, existe uma forte probabilidade de coexistência desta doença.<sup>2</sup> Na AR isolada, os ac. Anti-SSA, raramente são encontrados.<sup>10</sup>

A FM é uma doença que para além de poder apresentar sintomas secos, é caracterizada por mialgias e cansaço, sintomas também presentes na SS.<sup>1</sup>

A nível cutâneo, a SS pode apresentar xerose, púrpura, frequentemente associada à hipergamaglobulinemia, que, por vezes, desencadeia neuropatia sensorial periférica, podendo, também, existir associada à crioglobulinemia. As lesões na pele são, na maioria das vezes, não-palpáveis. Também pode desenvolver-se vasculite - que pode surgir na forma de lesões purpúricas ou maculo-papulares - assim como eritema anular e multiforme e fenómeno de *Raynaud*.<sup>10</sup>

O LES é a doença cujo diagnóstico diferencial com SS se tornou um desafio maior. As características presentes no LES são muitas vezes semelhantes às encontradas na SS primária, inclusive, artrite simétrica e não erosiva (envolvendo articulações periféricas), fotossensibilidade, ANAs positivo, eritema cutâneo anular, sintomas secos, envolvimento de vários órgãos e sistemas a nível sistémico. Apesar dessa semelhança, o SS caracteriza-se, principalmente, pela infiltração e proliferação linfocitária (o que origina os seus principais sintomas), sendo esta proliferação alastrada a nível sistémico, invadindo órgãos

extraglandulares e originando condições como nefrite intersticial, pneumonite intersticial e linfoma. O perfil imunológico da SS e do LES também tem as suas diferenças, ao nível do qual podemos encontrar anticorpos mais específicos no LES e outros mais específicos na SS primária.<sup>10</sup>

## Anticorpos presentes na doença

Na maioria dos pacientes com SS encontra-se uma hipergamaglobulinemia devido à presença de anticorpos contra antígenos SSA/Ro e SSB/La, ANA e FR, sendo que nenhum destes anticorpos é específico da doença. Os ac. anti-SSA/Ro são mais sensíveis, sendo encontrados mais frequentemente do que os ac. anti-SSB/La. No entanto, estes últimos, apesar de não serem detetados com tanta frequência, são mais específicos da doença. Os ac. anti-SSA/Ro são, também, encontrados em 30 a 50% dos pacientes com LES, enquanto nesta doença, a percentagem é mais baixa para os anticorpos anti-SSB/La (20 a 30%).<sup>6</sup> Estes anticorpos (anti-SSA/anti-SSB) são os mais frequentemente detetados na SS, tendo um grande peso no diagnóstico desta doença. O LES tem, contudo, outros ac. mais específicos como anti-dsDNA e anti-Sm.<sup>10</sup>

O FR é um ac. que também pode ser detetado em doentes com SS (74%), estando, muitas vezes, associado a sintomas extraglandulares, como artrite e vasculite. Alguns autores defendem a correlação entre a sua presença e o aparecimento precoce da doença.<sup>2</sup> Um outro estudo demonstrou, também, que o FR é um fator de risco independente para o desenvolvimento de linfoma.<sup>13</sup>

A presença de ac. antinucleares (ANAs) tem uma prevalência de 80% em conjunto com o FR, na SS. Estes estão associados ao desenvolvimento de distúrbios linfoproliferativos.<sup>2</sup> A ausência de ANAs na SS não exclui o seu diagnóstico, sendo mais difícil, contudo, o diagnóstico de LES na ausência destes ac. Os ANAs estão presentes num grande número de doenças do tecido conjuntivo.

## Materiais e Métodos

Este é um estudo transversal retrospectivo, com base na recolha de dados clínicos de doentes referenciados para a realização de BGSM com suspeita de apresentarem SS primário, seguidos na consulta da Unidade de Reumatologia do Hospital Amato Lusitano, em Castelo Branco. Este procedimento foi realizado em 18 pacientes, entre Março de 2011 e Agosto de 2016.

### Sinais/Sintomas

Os pacientes que participam neste estudo apresentam manifestações clínicas características de SS, sendo a xerofthalmia e a xerostomia as manifestações mais características desta doença. Para além destas queixas, podem apresentar sintomas e sinais extraglandulares que no seu conjunto levam a equacionar a hipótese de presença de SS e levam à ponderação de realização de BGSM.

### Teste lacrimal de *Schirmer*

O teste de *Schirmer* serve para avaliar se o olho produz suficiente quantidade de lágrima para manter-se lubrificado. É indolor e consiste na colocação de uma tira de papel filtro entre o globo ocular e a parte lateral das pálpebras inferiores. Após 5 minutos, as tiras de papel filtro são retiradas. A quantificação da produção de lágrima é feita pela medida da extensão do papel filtro que ficou húmida. O procedimento é realizado nos dois olhos. Se o comprimento da área molhada for igual ou inferior a 5mm, é confirmada a disfunção da glândula lacrimal que pode ser unilateral ou bilateral. É um teste simples, rápido, sensível e específico, e que deve ser sempre executado por um reumatologista.<sup>1,14</sup>

### Perfil Imunológico

Neste estudo, a avaliação dos anticorpos é de elevada importância. Desta forma, foram avaliados os ac. anti-SSA/Ro e SSB/La, o FR e os ANA.

## Biópsia das Glândulas Salivares *Minor* (BGSM)

Apesar da infiltração celular ocorrer tanto nas glândulas salivares *major* como nas glândulas salivares *minor*, a biópsia é efetuada nas glândulas salivares *minor*, ao nível do lábio inferior. Habitualmente, o procedimento deve ser efetuado por dois reumatologistas, mas na Unidade onde se avaliou o grupo de doentes, a técnica é normalmente efetuada por um reumatologista e um enfermeiro assistente.

Inicialmente, a anestesia é obtida com administração de 2% de lidocaína. De seguida, faz-se uma palpação na zona interna do lábio inferior, para encontrar uma área com glândulas e com uma mucosa de aparência normal/saudável, para fazer a incisão. O lábio é evertido pelo profissional assistente e é feita, com bisturi, uma incisão horizontal, menor que 1cm, entre a linha média do lábio inferior e a comissura labial. As glândulas ficam expostas, libertando-se da fáscia que as rodeia, sendo removidas separadamente de forma cuidadosa, para não comprometer vasos e nervos. De seguida, dá-se um a três pontos, com fio reabsorvível. A amostra deve incluir cinco ou mais glândulas, uma vez que estas são pequenas e a aparência histológica pode ser diferente entre elas. Posteriormente, a análise histopatológica é efetuada por dois patologistas experientes.<sup>1,15</sup>

No exame histopatológico, o *FOCUS SCORE* (FS), é definido como o número de agregados de células inflamatórias, contendo 50 ou mais linfócitos, células plasmáticas ou histiócitos, numa área de 4mm<sup>2</sup> de glândula salivar. Se FS for igual ou superior a 1, a BGSM é positiva.<sup>5,15</sup>

Da execução desta técnica poderão decorrer complicações<sup>16</sup>:

- Complicações transitórias

- São consideradas complicações transitórias efeitos adversos como: parestesias, hematoma, edema local labial, granulomas, hemorragias ou cicatrizes internas.

- Complicações imediatas

- São consideradas as seguintes: necessidade de aumentar a extensão da incisão, hemorragia *minor*, reação vagal e dor local.

- Complicações a curto-prazo (até três semanas após o procedimento técnico)

- São consideradas como tal: edema labial, infeção local, deiscência da sutura, dor local e formação de colóide.

- Complicações a longo-prazo (após três semanas após o procedimento técnico)

- Parestesias no local intervencionado.

# Resultados

## Idade

O estudo foi realizado em 18 pacientes em que 17 (94,4%) destes eram mulheres. A média de idade dos pacientes que participaram no estudo ronda os 57,9 anos, não havendo nenhum paciente com idade inferior a 40 anos.

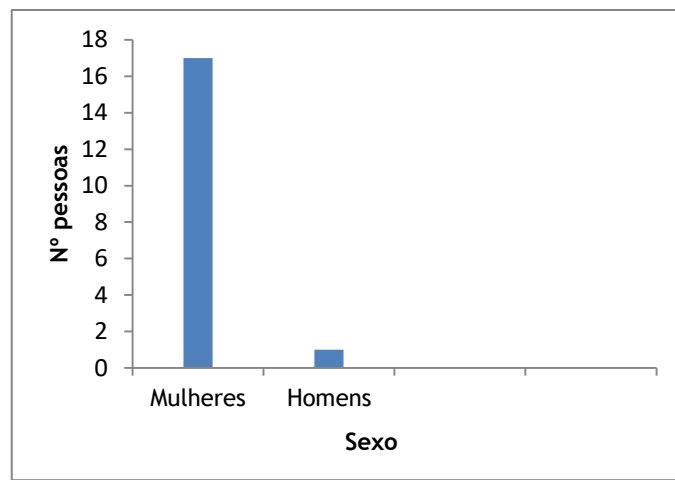


Figura 1: Distribuição da amostra por género

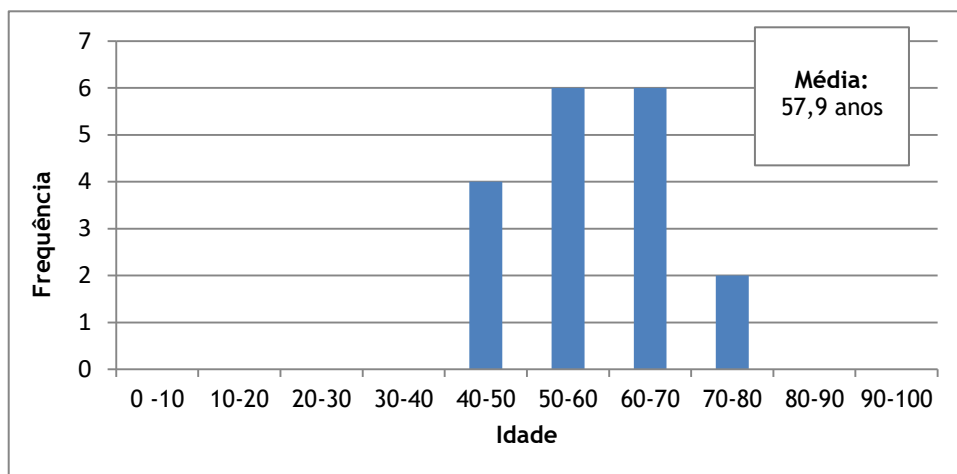


Figura 2: Distribuição da amostra por idades.

## Sintomas glandulares e extraglandulares

Relativamente aos sintomas, 14 pacientes (77,78%) queixaram-se de xerostomia e 11 (61,1%) de xeroftalmia. Alguns dos pacientes que se queixaram de xerostomia, apresentavam também aftose oral. Dos pacientes com sintomas secos, nove (64,3%) apresentaram, também, sintomas extraglandulares.

Dos 18 pacientes, 13 (72,2%) apresentaram sintomas articulares, nomeadamente dor articular (oito pessoas), rigidez articular (seis pessoas, quatro com rigidez  $\geq 30$  minutos), sinovite / artrite (quatro pessoas).

Apenas quatro (22,2%) pacientes se apresentaram com sintomas extraglandulares na ausência de sintomas secos. Desses pacientes, dois apresentaram dor articular, em que um apresentava esse sintoma isoladamente e o outro apresentava a dor articular acompanhada de rigidez matinal  $\geq 30$  minutos. Os restantes dois pacientes apresentavam sinovite, um deles apresentando sinovite de pequenas articulações com rigidez matinal  $> 180$  minutos, e o outro paciente com sinovite do punho, além de fotossensibilidade.

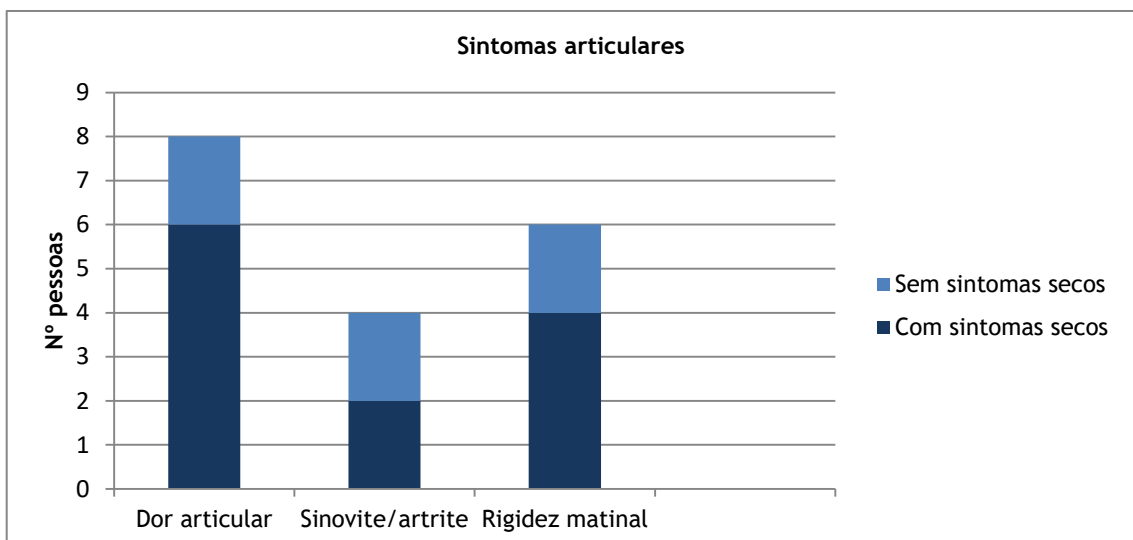


Figura 3: Sintomas articulares.

Outras queixas encontradas com menor frequência foram a fotossensibilidade (duas pessoas), o rash malar e o fenómeno de Raynaud (um, cada). Dois pacientes apresentaram, ainda, púrpura nos membros inferiores.

## Teste Lacrimal de Schirmer

Depois de apresentados estes sintomas, todos os pacientes realizaram o teste lacrimal de Schirmer ( $\leq 5$ mm em 5 minutos), tendo o resultado sido positivo bilateralmente em cinco pacientes (27,78%), unilateralmente em dois pacientes (11,1%), e negativo nos restantes pacientes (61,1%). Houve pacientes que obtiveram positividade no teste lacrimal de Schirmer apesar de não apresentarem xeroftalmia. Daí ser importante realizar este teste mesmo na ausência deste sintoma.

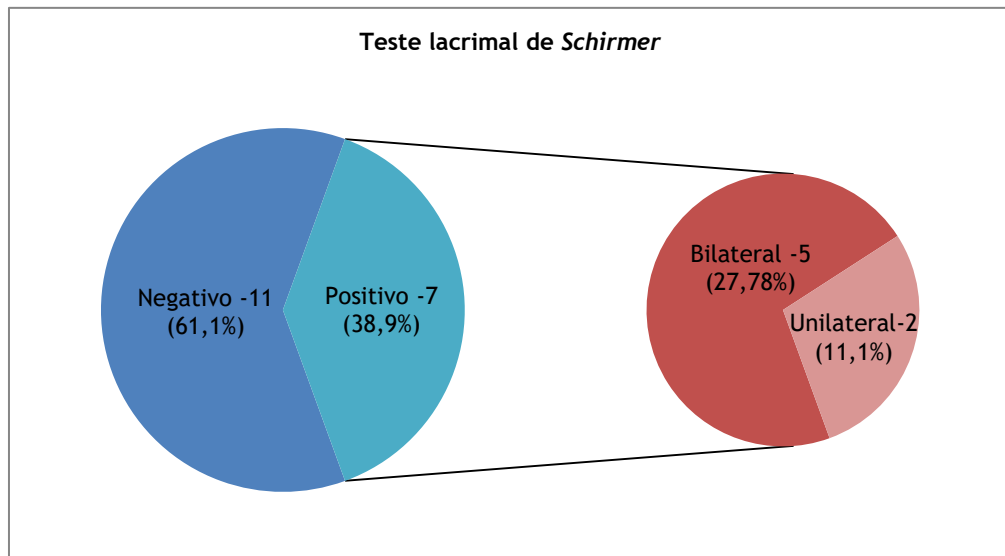


Figura 4: Resultados Teste Lacrimal de Schirmer.

## Perfil Imunológico

Em relação ao perfil imunológico, 13 pacientes (72,2%) apresentaram positividade para ac. anti-SSA/Ro, 10 (55,56%) para ac. anti-SSB/La. Todos os pacientes com ac. anti-SSB/La positivo, tinham, também, ac. anti-SSA/Ro positivo. Apenas três pacientes que apresentaram ac. anti-SSA/SSB negativo, tinham ANAs positivo.

De todos os pacientes, 16 (88,9%) apresentaram positividade para ANAs, e apenas uma minoria apresentou positividade para FR (três pessoas - 16,67%). Todos os pacientes com FR positivo, tinham, também, ANAs positivo.

## Vitamina D

A 25-OH-vitamina D (vit. D) também foi medida neste estudo, sendo que 12 pacientes apresentaram este parâmetro deficitário:

- Com déficit ligeiro (20-29 mg/dL):3 pacientes (16,67%)
- Com déficit moderado ( $\geq$ 10-19 mg/dL):7 pacientes (38,9%)
- Com déficit grave (<10 mg/dL): 2 pacientes (11,1%)

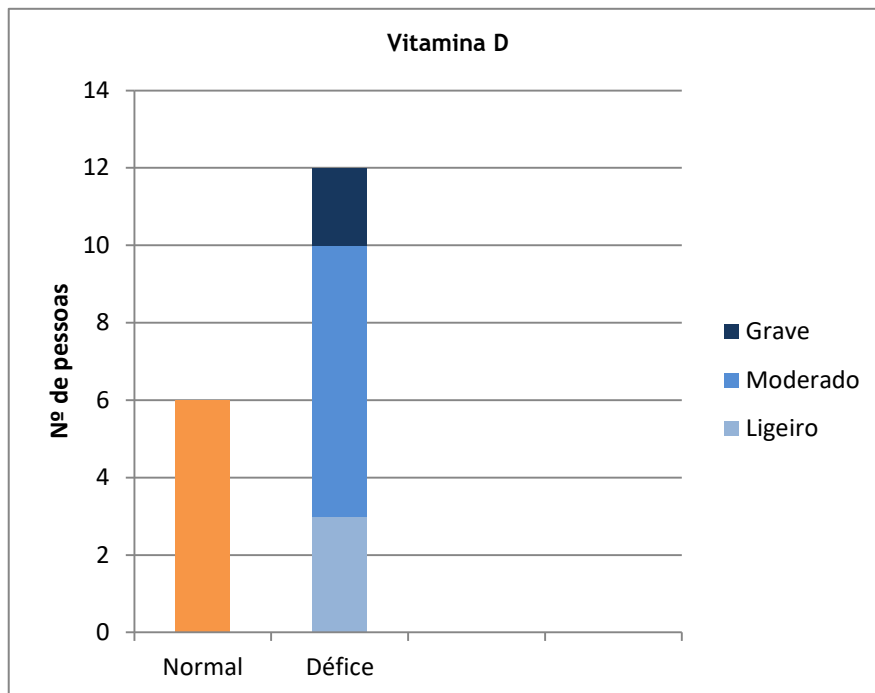
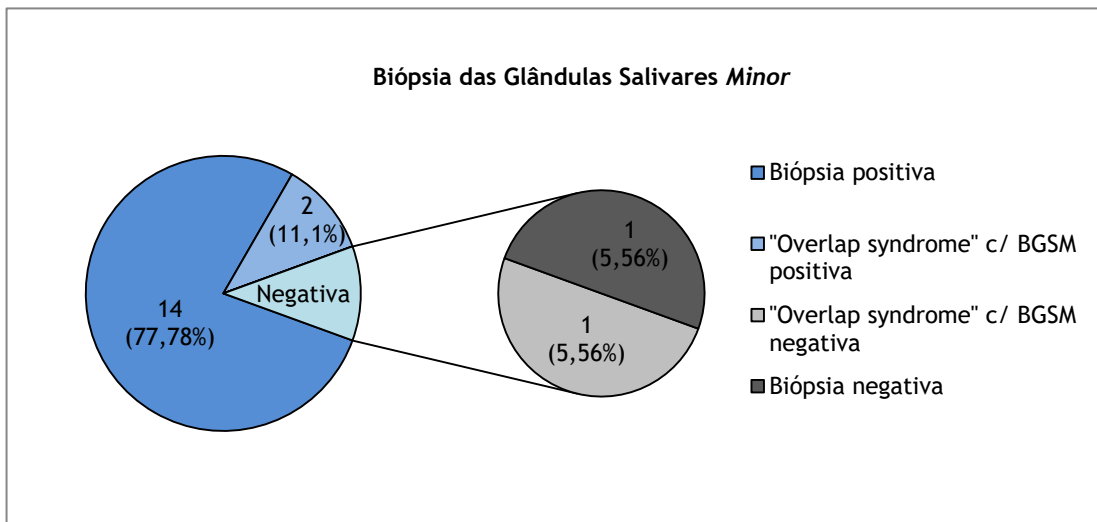


Figura 5: Valores Vitamina D.

## Biópsia das glândulas salivares *minor*

Todos os pacientes realizaram BGSM, procedimento este que obteve positividade em 16 dos pacientes (88,9%). Três doentes foram classificados como tendo “*Overlap syndrome*”: dois com positividade na BGSM e um com BGSM negativa, revelando também a possibilidade de haver em algumas situações, características de outras doenças que, portanto, podem existir concomitantemente (LES e SS).



**Figura 6:** Resultados Biópsia das Glândulas Salivares *Minor*.

**Tabela 4:** Resultados do estudo efetuado.

CARACTERÍSTICAS	N= 18
Idade	57,9 ± 17,5
Sexo (mulheres)	17 (94,4%)
Sintomas secos isoladamente	5 (27,78%)
Sintomas secos + Sintomas Extraglandulares	9 (50%)
Sintomas Extraglandulares (articulares)	13 (72,2%)
Sintomas Extraglandulares sem sintomas secos	4 (22,2%)
Teste de <i>Schirmer</i> positivo	7 (38,9%)
Anti-SSA/Ro	13 (72,2%)
Anti-SSB/La	10 (55,56%)
Vitamina D (défice)	12 (66,67%)
ANAs	16 (88,9%)
FR	3 (16,67%)
FS ≥ 1	16 (88,9%)

## Complicações

No presente estudo não se verificou a ocorrência de qualquer complicação em qualquer um dos pacientes a quem foi efetuada a técnica. Estes resultados são idênticos àqueles obtidos em outros trabalhos encontrados na literatura.

## Discussão

O estudo realizado teve como fundamento a relevância da BGSM na prática clínica, no que diz respeito ao diagnóstico do SS primário.

Tal como é característico desta doença, devido à possível presença de um fator hormonal, nenhum paciente tinha idade <40 anos, sendo a média de idade 57,9. Para além disso, havia apenas um paciente do sexo masculino.

Os sintomas secos foram os sintomas mais comumente apresentados pelos pacientes. Apesar de nem todos os pacientes que apresentaram xerostomia (14 pessoas- 77,78%) se queixarem de xeroftalmia (11 pessoas- 61,1%), estas foram as manifestações que mais levaram a uma exploração de maior profundidade (nomeadamente teste de *Schirmer*, pesquisa de perfil imunológico e, posteriormente BGSM), pela possibilidade de existir Síndrome de *Sjögren*.

Neste estudo, mais de metade dos pacientes apresentaram sintomas extraglandulares (13 pessoas -72,2%), principalmente articulares, sendo que, das 14 pessoas com sintomas de xerostomia/xeroftalmia, apenas cinco pacientes (27,78%) apresentaram aqueles sintomas de forma isolada. Para além disso, houve quatro pacientes (22,2%) que apresentaram apenas sintomas extraglandulares, sem terem queixas secas. Desses quatro pacientes, dois tiveram o teste de *Schirmer* positivo e, em todos eles, o resultado da BGSM foi positiva para SS primário. Destes quatro exemplos poder-se-á deduzir, igualmente, que um paciente com SS não necessita de ter queixas de xerostomia ou xeroftalmia.

O teste de *Schirmer*, realizado em todos os pacientes, obteve positividade em apenas sete deles (38,9%). Foi observado que quatro dos pacientes que apresentaram teste positivo, não apresentaram xeroftalmia, ou este sintoma apareceu mais tardiamente. Daí ser importante realizar este teste mesmo na ausência deste sintoma. Dos sete pacientes com teste de *Schirmer* positivo, todos eles obtiveram BGSM também positiva para SS.

A BGSM foi positiva em nove doentes que apresentaram teste de *Schirmer* negativo.

Relativamente ao perfil imunológico, 13 pacientes (72,2%) apresentaram positividade para anti-SSA/Ro e 10 (55,56%) para anti-SSB/La, não havendo nenhum paciente com positividade para este último, que não fosse, também, positivo para anti-SSA/Ro. Estes são considerados os anticorpos mais específicos para esta doença, havendo estudos que defendem ainda uma maior especificidade de anti-SSB/La, relativamente a anti-SSA/Ro (mais sensível). Dos pacientes que apresentaram positividade para estes anticorpos, 11 tiveram um resultado positivo para SS primário na BGSM.

Neste estudo, uma vez que o número de elementos participantes foi reduzido, não foi possível encontrar resultados com significância estatística, relativamente à especificidade destes anticorpos e da sua relevância na evolução da própria doença. Estudos feitos demonstraram que, para além do peso que têm no diagnóstico, a sua presença está associada à maior duração da doença, manifestações glandulares mais severas, esplenomegalia, linfadenopatia, vasculite, elevada infiltração celular nas glândulas salivares, podendo, segundo alguns autores, estar também associado ao desenvolvimento de linfoma.<sup>3,6</sup>

Os ANAs foram positivos em 16 pacientes (88,9%). Apresentaram sensibilidade elevada. Estes anticorpos não são específicos desta doença, apresentando-se positivos, num elevado número de doenças autoimunes. O FR apresentou-se positivo em três pacientes (16,67%), em que todos eles apresentaram BGSM positiva para SS primário. Tanto para os ANAs, como para o FR, não foi possível estudar a especificidade destes anticorpos, uma vez que o número de participantes não permitiu ao estudo ser estatisticamente significativo.

Neste estudo foi detetado que dos 18 pacientes, 12 tinham défice de Vitamina D (66,67%). O papel da Vitamina D no SS primário é ainda controverso. Estudos realizados mostraram a possibilidade de que um nível normal de Vitamina D fosse um fator protetor para o desenvolvimento de doenças autoimunes. Um outro estudo demonstrou, ainda, que poderia haver uma associação entre os níveis baixos de Vitamina D e o risco de desenvolver linfoma e neuropatia periférica.<sup>17</sup> Neste momento, nenhuma certeza existe quanto ao papel deste parâmetro no SS primário, no entanto, como é comum o nível de Vitamina D estar diminuído nos pacientes que têm a doença, este parâmetro é sempre avaliado e corrigido na prática clínica.

A BGSM é, sem dúvida, um componente muito importante no diagnóstico do SS primário. Apesar de certas manifestações serem apresentadas mais frequentemente que outras, a análise conjunta de todas as características leva à decisão de ser ou não realizada BGSM, que funciona como um *gold-standard*, hoje em dia.

O *FOCUS SCORE* apresentado na biópsia não é importante apenas para o diagnóstico da doença, mas, também, para a sua evolução, manifestações e prognóstico. Estudos demonstraram que o FS está associado a maior probabilidade de xerostomia e xeroftalmia, alargamento das glândulas salivares, hipergamaglobulinemia, FR e ANAs positivos.<sup>8</sup> Um estudo realizado em 2013 demonstrou, ainda, que um FS igual ou superior a 3, está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de linfoma-NH.<sup>5</sup>

A maioria dos especialistas acredita que a BGSM é o método mais específico para confirmar o diagnóstico de SS. Neste estudo, foi mostrado o papel relevante que a BGSM tem na prática clínica. Inclusive, a biópsia permitiu estabelecer o diagnóstico de SS primário em pacientes sem clínica habitual e apenas com achados analíticos e / ou manifestações extraglandulares.

Hoje em dia, a BGSM começa a ser realizada com mais frequência nos serviços de Reumatologia. Apesar de ser um procedimento invasivo, as complicações são mínimas e, muitas vezes, irrelevantes quando se trata de decidir o diagnóstico, tratamento e prognóstico do doente.

## Conclusão

Neste estudo, foi mostrado o papel relevante que a BGSM tem na prática clínica. Inclusive, a biópsia permitiu estabelecer o diagnóstico de SS primário em pacientes sem clínica habitual e apenas com achados analíticos e / ou manifestações extraglandulares.

Os critérios atualmente mais aceites para o diagnóstico da SS dão extrema relevância à BGSM, à qual são atribuídos 3 pontos se FS for igual ou superior a 1. Outros três pontos são atribuídos à positividade para ac. anti-Ro/SSA. Um ponto é atribuído à disfunção glandular (neste caso averiguada pelo Teste lacrimal de *Schirmer*). Segundo estes critérios, um total de 4 pontos é necessário para classificar um paciente como tendo SS.

Assim, apesar de este trabalho não ter um número de indivíduos/dados que permita obter resultados estatisticamente significativos, perante estes novos critérios e perante as conclusões retiradas deste trabalho, a BGSM deve ser realizada sempre que há suspeita de SS primário num paciente e, ainda, para exclusão de outras condições que podem causar xerostomia e aumento bilateral da glândula.

## Bibliografia

1. Giovelli RA, Santos MCS, Serrano E V, Valim V. Clinical characteristics and biopsy accuracy in suspected cases of Sjogren's syndrome referred to labial salivary gland biopsy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:30.
2. Mas M. Sjögren's syndrome : still not fully understood disease. 2015;233-41.
3. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini M-G, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med* [Internet]. 2013;11(1):93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23556533>
4. Aoun G, Nasseh I, Berberi A. Evaluation of the oral component of Sjögren's syndrome: An overview. *J Int Soc Prev Community Dent* [Internet]. 2016;6(4):278-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27583213>
5. Barone F, Campos J, Bowman S, Fisher BA. The value of histopathological examination of salivary gland biopsies in diagnosis, prognosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2015;145(September).
6. Riega-torres JCL, Villarreal-gonzalez AJ, Ceceñas-falcon LÁ, Salas-alanis JC. Síndrome de Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico. *Gac Med Mex* 2016;152(3):371-80.
7. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X and the International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & Rheumatology*, 2017;69:35-45. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.39859>
8. Luciano N, Valentini V, Andrea C, Elefante E, Vitale A, Baldini C, et al. One year in review 2015: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):259-71.
9. Konttinen YT, Fuellen G, Bing Y, Porola P, Stegaev V, Trokovic N, et al. Sex steroids in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* [Internet]. 2012;39(1-2):49-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300712>
10. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol*. 2006;24(5):393-413.
11. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome: An easy tool for clinical use. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(25):e3766. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27336863>

12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology*.2015;54(12):2230-38.
13. Nocturne G, Virone A, Ng W-F, Le Guern V, Hachulla E, Cornec D, et al. Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016;68(4):977-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606524>
14. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S, European T. The European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. 1994;637-47.
15. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome - Assessment as a Diagnostic Criterion in 362 Suspected Cases. *Arthritis Rheum*.1984;27(2):147-56.
16. Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, Itró A. Salivary gland biopsy: a comprehensive review of techniques and related complications. *Rheumatology* [Internet]. 2010;49(11):2117-21. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/keq225>
17. Erten Ş, Şahin A, Altunoğlu A, Gemcioğlu E, Koca C. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2015;18(1):70-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24467766>

# Anexo 1

Documento de aprovação do estudo pela Comissão de Ética.



**Ofício:** Sara Isabel Braga Machado

**Assunto:** Pedido de recolha de dados no âmbito de um estudo transversal retrospectivo "Síndrome de Sjögren – importância da biópsia de glândulas salivares minor"

**Requerente:** Sara Isabel Braga Machado – Aluna do Mestrado Integrado em Medicina da UBI

**Título:** Pedido de autorização para realização de um estudo transversal retrospectivo intitulado "Síndrome de Sjögren – importância da biópsia de glândulas salivares minor", tendo como importância o diagnóstico diferencial com outras doenças

**Orientador :** Dr. Pedro Abreu, Director do Serviço de Reumatologia da ULSCB

**População do estudo:** doentes com diagnóstico de Síndrome Sjögren Primário da consulta de Reumatologia da ULSCB

**Data do pedido:** Ofício datado no HAL em 19 de Outubro de 2016

A Comissão de Ética da ULSCB, concorda com o referido estudo desde que seja mantida a confidencialidade dos sujeitos do mesmo, todos os princípios éticos inerentes ao processo de investigação sejam respeitados e com a devida autorização do Director do Serviço de Reumatologia da ULSCB.

ULS de Castelo Branco, E.P.E., 03 de Fevereiro de 2017

A Comissão de Ética

*João Luís Gonçalves*  
*Rita e Cam*  
*João Braga Augusto de Sousa*  
*Mr. L. L.*  
*Andréia King*  
*Dr. Duarte L. L.*