

Aspectos fisiopatológicos da Síndrome de Sjögren: uma revisão narrativa

Pathophysiological aspects of Sjögren's Syndrome: a narrative review

Aspectos fisiopatológicos del Síndrome de Sjögren: una revisión narrativa

Recebido: 13/03/2023 | Revisado: 23/03/2023 | Aceitado: 24/03/2023 | Publicado: 30/03/2023

Matheus Neres Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-9050>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: Matheusneresbatbat@gmail.com

Gabrielly Rodrigues Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5577-8085>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: gabriellyrodriguesferreira81@gmail.com

Angela Maria Pereira da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7004-0093>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: costaangelamaria22@gmail.com

Gabriela de Deus Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9033-0541>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: gabrieladeusmiranda@gmail.com

Amanda Xavier Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3512-3893>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: amandaxavierloops@gmail.com

Thays Inocencio Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5023-890X>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: thaysinocenciopereira@gmail.com

Annelysa Vitoria Souza Ramalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4452-999X>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: annelysaramalho@gmail.com

Bárbara Xavier Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2095-8833>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: barbaraxavier3101@hotmail.com

Rhaissa Vasconcelos Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5245-144X>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: rhaissamelo@yahoo.com.br

Maria Eduarda Tres Dalmagro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2404-9797>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: maria.dalmagro@hotmail.com

Resumo

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por acometimento de glândulas exócrinas, além de presença de sinais/sintomas de doença sistêmica. As glândulas lacrimais e salivares são frequentemente afetadas, causando a síndrome sicca, caracterizada por ressecamento dos olhos (xerofthalmia) e da boca (xerostomia). O presente artigo tem como objetivo abordar uma linha fisiopatológica da SS em contexto clínico.

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre a fisiopatologia da SS em seu contexto clínico. Foi utilizado o banco de dados: SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine), com restrição de idioma (português) e dando prioridade a artigos publicados entre 2010 e 2022. A infiltração de células mononucleares, fatores humorais como anticorpos e citocinas, são descritos pela literatura os responsáveis por causar uma alteração estrutural e conseqüentemente funcional da glândula exócrina, causando uma acentuada diminuição da produção de lágrimas pelas glândulas lacrimais e diminuição da produção de saliva pelas glândulas salivares. Em suma, a SS continua sendo um fardo significativo para os sistemas de saúde em todo o mundo. Porém, os avanços feitos na compreensão de sua fisiopatologia nos últimos 20 anos superam tudo o que foi feito antes.

Palavras-chave: Fisiopatologia; Semiologia; Síndrome de Sjögren.

Abstract

Sjögren's Syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease characterized by the involvement of exocrine glands, in addition to the presence of signs/symptoms of systemic disease. The lacrimal and salivary glands are often affected, causing sicca syndrome, characterized by dryness of the eyes (xerophthalmia) and mouth (xerostomia). This article aims to address a pathophysiological line of SS in a clinical context. This study is a narrative review with the purpose of discussing and describing the pathophysiology of SS in its clinical context. The following databases were used: SciElo (Scientific Electronic Library Online) and PubMed (US National Library of Medicine), with language restriction (Portuguese) and prioritizing articles published between 2010 and 2022. Mononuclear cell infiltration, humoral factors such as antibodies and cytokines, which are described in the literature as responsible for causing a structural and, consequently, functional alteration of the exocrine gland, causing a marked decrease in the production of tears by the lacrimal glands and a decrease in the production of saliva by the salivary glands. In short, SS remains a significant burden on healthcare systems around the world. However, the advances made in understanding its pathophysiology in the last 20 years surpass everything that has gone before.

Keywords: Pathophysiology; Semiology; Sjögren's syndrome.

Resumen

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por el compromiso de las glándulas exocrinas, además de la presencia de signos/síntomas de enfermedad sistémica. Las glándulas lagrimales y salivales a menudo se ven afectadas, lo que provoca el síndrome sicca, caracterizado por sequedad de los ojos (xeroftalmía) y la boca (xerostomía). Este artículo pretende abordar una línea fisiopatológica del SS en un contexto clínico. Este estudio es una revisión narrativa con el objetivo de discutir y describir la fisiopatología del SS en su contexto clínico. Se utilizaron las siguientes bases de datos: SciElo (Scientific Electronic Library Online) y PubMed (US National Library of Medicine), con restricción de idioma (portugués) y priorizando artículos publicados entre 2010 y 2022. Infiltración de células mononucleares, factores humorales como anticuerpos y citocinas, las cuales son descritas en la literatura como responsables de provocar una alteración estructural y, en consecuencia, funcional de la glándula exocrina, provocando una marcada disminución de la producción de lágrimas por parte de las glándulas lagrimales y una disminución de la producción de saliva por parte de las glándulas salivales. En resumen, el SS sigue siendo una carga importante para los sistemas de salud de todo el mundo. Sin embargo, los avances en la comprensión de su fisiopatología en los últimos 20 años superan todo lo que ha sucedido antes.

Palabras clave: Fisiopatología; Semiología; Síndrome de Sjögren.

1. Introdução

Várias desordens autoimunes acometem a população mundial, onde suas causas ainda não são totalmente esclarecidas. Essas desordens acarretam na desregulação do próprio sistema imune e ao invés de proteger o organismo, irá atacá-lo produzindo autoanticorpos e gerando uma resposta inflamatória no próprio organismo (Araújo et al., 2021). Entre as diversas patologias autoimunes, a Síndrome de Sjögren (SS) se destaca por ser a segunda doença autoimune mais comum no mundo (Zerón & Casals 2014).

Em 1892, Hadden et al. relataram o caso de um homem de 42 anos com queixas de boca seca e apresentando aumento da glândula parótida e infiltrado de células redondas nas glândulas lacrimais. Nos anos de 1925 e 1933, Gougerot e Sjögren, respectivamente, associaram esses achados a poliartrite e doença sistêmica. O sueco Henrik Sjögren em 1956, relatou em um estudo a história clínica detalhada e achados histopatológicos de 19 mulheres, com idades entre 29 e 72 anos, no qual 13 delas apresentaram artrite reumatóide associada a xerofthalmia e xerostomia, quadro clínico este que é atualmente diagnosticado em associação com a SS (Zerón et al 2016).

A SS é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por acometimento de glândulas exócrinas, além de presença de sinais/sintomas de doença sistêmica. As glândulas lacrimais e salivares são frequentemente afetadas, causando a síndrome sicca, caracterizada por ressecamento dos olhos (xerofthalmia) e da boca (xerostomia). É também conhecida como síndrome de Gougerot ou Mikulicz, exocrinopatia ou epitelite auto-imune. (Tsukamoto Hadden et al. 2018).

Afeta principalmente mulheres na 4ª ou 5ª décadas de vida, sendo a proporção de 9 mulheres para cada homem afetado. Estima-se uma prevalência entre 3 e 4% na população adulta (18 a 75 anos). Pode ser classificada em SS primária ou secundária, isto é, quando está associada a outras doenças do tecido conectivo. (Stefanski et al 2017).

O diagnóstico da SS é baseado em critérios clínicos e na comprovação dos 2 pilares básicos da doença – evidência de déficit glandular e comprovação de sinais de autoimunidade. Reconhecimento e diagnóstico precoce dessa doença são importantes para adequada intervenção terapêutica e prevenção de complicações, visto que a doença tratada tem curso lento e evolução benigna (Santos et al 2013).

O presente artigo tem como objetivo abordar uma linha fisiopatológica da SS em contexto clínico.

2. Metodologia

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre a fisiopatologia da SS em seu contexto clínico. Foi utilizado o banco de dados: SciElo (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine), com restrição de idioma (português) e dando prioridade a artigos publicados entre 2010 e 2022.

Estratégia de pesquisa

Foi utilizado os termos para ir de encontro à temática com um desenho prospectivo: "Síndrome de Sjögren", "fisiopatologia", "contexto clínico". Para complementar as buscas nas bases de dados, revisamos todas as referências dos artigos selecionados e dos artigos de revisão.

Crítérios de inclusão e exclusão

Utilizou-se os seguintes critério de inclusão: estudo publicado em periódico com corpo editorial. Dentro do banco de dados da SciElo, foram selecionados 18 de 97 artigos, dos quais, foram excluídos 05 e incluídos 13. Assim como, foram selecionados 36 dos 121 artigos do PubMed, onde foram excluídos 10 e incluídos 26. Foram excluídos, editoriais, comentários, cartas aos editores, resumos, estudos qualitativos, estudos que relataram apenas uma análise transversal, ensaios, estudos que relataram método de pesquisa ou validação de instrumento e estudos de acompanhamento que não tiveram um grupo de comparação.

Objetivando colher dados sem esgotar as fontes de informações, fazendo-se a coleta de estudos originais e não originais, produzindo uma publicação ampla, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento da SS, sob ponto de vista teórico ou contextual. (Pereira., et al, 2018) como será o caso do proposto estudo.

Seleção e extração dos artigos

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente pelo autor principal, seguindo três etapas: I- análise dos títulos dos artigos, II- leitura dos resumos e III- leitura dos textos completos. A cada fase, caso houvesse divergências, um segundo autor era solicitado a julgar, e a decisão final era tomada por consenso ou maioria.

3. Resultados e Discussão

Os estudos analisados mostraram que a lesão característica da SS é a sialoadenite linfocítica focal. Esta é uma lesão que afeta glândulas que têm funções exócrinas; ela apresenta células mononucleares abundantes em linfócitos T que passam esse tecido glandular exócrino adjacente para os vasos sanguíneos e ductos excretores (Betim et al; 2015). Mesmo que haja predomínio de linfócitos T, alguns estudos apresentaram uma atualização que mostram a presença de linfócitos do tipo B, em menor escala. Em casos que há um agravamento da doença, os focos podem se tornar confluentes (Bayetto & Logan 2010).

A infiltração de células mononucleares, fatores humorais como anticorpos e citocinas, são descritos pela literatura os responsáveis por causar uma alteração estrutural e conseqüentemente funcional da glândula exócrina, causando uma acentuada diminuição da produção de lágrimas pelas glândulas lacrimais e diminuição da produção de saliva pelas glândulas salivares. Ademais, as glândulas exócrinas localizadas em outras partes do corpo podem ser afetadas também, resultando em secura cutânea, traqueobrônquica e vaginal, bem como disfunção pulmonar e renal. Raramente, a transformação maligna de linfócitos

B pode resultar em linfoma não-Hodgkin. Complexos imunes podem se depositar na pele, articulações e outros órgãos, resultando em vasculite sistêmica (Cornec et al, 2012).

Os fatores de risco identificados na literatura compõem uma alta variância, mas entre os principais: fatores genéticos; fatores ambientais como infecções pelo vírus Epstein-Barr e fatores hormonais, onde a instabilidade dos hormônios proporciona o desenvolvimento da SS primária (Cavalcante et al., 2017).

A SS apresenta um quadro clínico específico caracterizado por apresentar uma tríade sintomática: olhos e boca seca; e uma eminência de um processo autoimune. Com isso, o paciente pode apresentar complicações como conjuntivite bacteriana, fotofobia, sensibilidade, ulceração da córnea, escassez lacrimal, hipofunção salivar, aumento das glândulas parótidas, disfagia dentre outras. (Pasoto et al., 2019).

Ademais, além desses sintomas observa-se comprometimento cutâneo, pulmonar, renal, neurológico e musculoesquelético. Alterações dermatológicas mais comuns são xerose e prurido, além de pápulas palpáveis ou não palpáveis (Jonsson et al, 2018). Alterações neurológicas no paciente acometido, encontra-se o envolvimento tanto do sistema nervoso central quanto do periférico, tendo maior prevalência a neuropatia sensitiva pura, que é caracterizada pelas perdas de pequenos axônios que acaba causando dor neuropática, perda de sensibilidade e discriminação de temperatura. Artralgia e miosite leve também é encontrado quando há alteração neuromuscular (Nisihara et al; 2016).

De um modo mais específico, cabe salientar que a SS pode ser dividida em primária, quando não é desencadeada por nenhum outro fator adjacente, bem como em secundária que se correlaciona a outras doenças reumáticas autoimunes como a artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico apresentando um quadro clínico mais amplo. (Molina et al 2011).

O diagnóstico da SS deve ser realizado por um profissional médico reumatologista e é baseado nas manifestações clínicas, patológicas, de imagem como a ultrassonografia e laboratoriais (Kollert & Fisher 2020). Exames como avaliação lacrimal, por meio do aumento da osmolaridade da lágrima, e o fluxo salivar enquadram os testes que devem ser realizados no paciente que apresenta as características clínicas cotadas para identificação da doença. Ademais, é utilizado também o exame sanguíneo para detectar a presença do autoanticorpo anti-SSA/Ro (Lieberman; 2013).

A identificação do diagnóstico é de suma importância para a iniciação precoce do tratamento da SS, contendo assim o avanço da doença, uma vez que a literatura afirma a não existência de cura, mas um controle dos sintomas das doenças. Para isso, deve-se buscar por terapias que possibilitem a paralisação do avanço da síndrome e proporcione uma melhor qualidade de vida ao indivíduo (Hajiabbasi et al, 2016). Dentre as terapias estão inclusas: tratamento substitutivo e de retenção, como colírios de imunossupressor, géis e pomadas e redução da inflamação local com a administração de corticosteroides (Kyriakidis et al; 2014; Flament et al, 2016).

Em suma, embora sejam necessários mais estudos para que se esclareça sobre a fisiopatologia da SS, diversas pesquisas já se mostram solidificadas para firmar a fisiopatologia da doença. Faz-se necessário uma ampla cobertura de exames em um curto prazo de tempo, além da escala diagnóstica atualizada diante das sintomatologias, para que se possa garantir, com antecedência, a profilaxia adequada para combater o agravamento nos pacientes.

4. Conclusão

Em suma, a SS continua sendo um fardo significativo para os sistemas de saúde em todo o mundo. Porém, os avanços feitos na compreensão de sua fisiopatologia nos últimos 20 anos superam tudo o que foi feito antes. Não existe uma solução rápida e 100% eficaz para o tratamento da SS. No entanto, medidas como o uso de corticoides e remédios de acordo com a sintomatologia, têm desempenhado um papel significativo na redução da morbidade e mortalidade. Além disso, é de fundamental importância que os centros médicos responsáveis por oferecer o apoio hospitalar aos pacientes acometidos pela sepse estejam preparados.

Para trabalhos futuros, urge-se dados mais aprofundados e intrínsecos frente à fisiopatologia e epidemiologia da SS, uma vez que a doença apresenta várias formas clínicas que são baseadas em seu mecanismo patológico.

Referências

- Angus D. C., et al (2001). Epidemiologia da sepse grave nos Estados Unidos: análise da incidência, resultado e Araújo, C. V de, et al (2021). Fisiopatologia da Síndrome de Sjögren e sua dificuldade diagnóstica. *Research, Society and Development*; 10: e41010716989–e41010716989.
- Bayetto, K., & Logan, R. M. (2010). Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Australian Dental Journal*, 55 Suppl 1, 39–47.
- Betim, F., et al (2015). Da Descoberta às Perspectivas da Síndrome de Sjögren: uma Revisão de Literatura. *Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde*, Curitiba, 13, 20–31.
- Cavalcante, W., et al (2017). Síndrome de Sjögren primária : aspectos relevantes para os dentistas. *Clinical and Laboratorial Research in Dentistry*, 1–11.
- Comec, D., et al. (2012). B cells in Sjögren's syndrome: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Journal of Autoimmunity*, 39(3), 161–167.
- Flament, T., et al (2016). Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respiratory Review*, 25(140), 110–123.
- Gomes, R., et al (2010). Síndrome de Sjögren primária. *Revista Da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 8(3), 254–265.
- Hajiabbasi, A., et al (2016). Secondary sjogren's syndrome in 83 patients with rheumatoid arthritis. *Acta Medica Iranica*, 54(7), 448–453.
- Jonsson, R., et al (2018). Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers. *European Journal of Oral Sciences*, 126, 37–48.
- Kollert, F., & Fisher, B. A. (2020). Equal rights in autoimmunity: Is Sjögren's syndrome ever “secondary”? *Rheumatology (United Kingdom)*, 59(6), 1218–1225
- Kyriakidis, N. C., et al. (2014). A comprehensive review of autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: Clinical phenotypes and regulatory mechanisms. *Journal of Autoimmunity*, 51, 67–74.
- Lieberman, S. M. (2013). Childhood Sjögren syndrome: Insights from adults and animal models. *Current Opinion in Rheumatology*, 25(5), 651–657.
- Molina, G., et al. (2011). The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 10(3), 123–125.
- Nisihara, R., et al. (2016). Anti-alpha-fodrin antibodies in patients with Sjögren's syndrome secondary to rheumatoid arthritis. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 52(3), 137–141.
- Pasoto, S. G., Martins, V. A. de O., & Bonfa, E. (2019). Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: Links and risks. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 11, 33–45.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. *UFMS*.
- Santos, A., et al. (2013). Síndrome de Sjögren. *Journal of Biodentistry and Biomaterials - Universidade Ibirapuera São Paulo*, 3, 47–54.
- Stefanski, A. L., et al (2017). The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Deutsches Arzteblatt International*, 114(20).
- Tsakamoto, M., Suzuki, K., & Takeuchi, T. (2018). Ten-year observation of patients with primary Sjögren's syndrome: Initial presenting characteristics and the associated outcomes. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 22(5), 929–933.
- Zerón, P. B., & Casals, M. R. (2014). Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, 26(5), 520–527.
- Zerón, P. B., et al (2016). Sjögren syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 1–20.