

# BMJ Best Practice

## Síndrome de Sjögren

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	18
<b>Tratamento</b>	<b>20</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	23
Novidades	30
<b>Acompanhamento</b>	<b>31</b>
Recomendações	31
Complicações	31
Prognóstico	34
<b>Diretrizes</b>	<b>35</b>
Diretrizes de diagnóstico	35
Diretrizes de tratamento	35
<b>Referências</b>	<b>36</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>44</b>

## Resumo

- ◇ Distúrbio autoimune inflamatório crônico caracterizado pela diminuição da secreção das glândulas salivares e lacrimais (complexo seco).
- ◇ Pode apresentar fadiga e olhos secos (ceratoconjuntivite seca) e boca seca (xerostomia).
- ◇ Diagnosticado pela presença de fatores antinucleares (FANs), autoanticorpos anti-Ro 60kD (SS-A) e anti-La, diminuição da produção de saliva e lágrima e infiltração linfocítica na biópsia da glândula salivar labial.
- ◇ Tratamento principalmente sintomático.

## Definição

A síndrome de Sjögren é um distúrbio autoimune sistêmico[1] caracterizado pela presença de olhos secos (ceratoconjuntivite seca) e boca seca (xerostomia) como consequência da infiltração linfocítica nas glândulas lacrimais e salivares. Sintomas adicionais podem incluir secura de pele, nariz, garganta e vagina; artralgias e mialgias; neuropatias periféricas; distúrbios pulmonares, tireoidianos e renais; e linfoma.[2] A síndrome de Sjögren pode ocorrer isoladamente (síndrome de Sjögren primária) ou junto com outra doença autoimune (síndrome de Sjögren secundária) como lúpus, artrite reumatoide e esclerose sistêmica.[3] [4] [5] [6] [7]

## Epidemiologia

Possivelmente, a mais comum de todas as doenças reumáticas autoimunes sistêmicas, a síndrome de Sjögren é um distúrbio autoimune sistêmico com uma razão de mulheres:homens de 9:1 e uma prevalência populacional entre 0.5% e 1.56%, dependendo dos critérios de diagnóstico usados.[8] [9] [10] Estima-se que existam 2 a 4 milhões de pessoas nos EUA com essa doença.[2] Cerca de 60% apresentam a doença secundária à artrite reumatoide, ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou à esclerose sistêmica.[11] Dois picos de idade foram identificados, o primeiro após a menarca (dos 20 aos 30 anos) e o segundo após a menopausa (por volta dos 55 anos).[9] Contudo, um estudo norueguês relatou que a síndrome de Sjögren ocorreu com uma frequência 7 vezes maior em um grupo de pacientes com idade entre 71 e 74 anos em comparação com pacientes com idade entre 40 e 44 anos.[12] Um estudo nos EUA verificou que em um grupo de 2481 indivíduos com idade entre 65 e 84 anos, 27% relatou olhos secos ou xerostomia.[13] Dois grupos relataram gêmeos idênticos com a síndrome, mas desconhece-se o grau de concordância da doença entre pares de gêmeos.[14] [15]

## Etiologia

A etiologia é desconhecida.[16] Há poucos dados sobre a hereditariedade ou o risco genético relativo. Os marcadores de antígenos leucocitários humanos (HLA) de classe II HLA-A1, HLA-B8 ou os haplótipos DR3/DQ2 em pacientes brancos estão vinculados à suscetibilidade para a síndrome de Sjögren. O HLA-DR3 está vinculado à produção de anti-Ro 60 kD e anti-La. Acredita-se que o fenótipo de HLA de classe II dá suporte à propagação do epítipo.[17] Além do haplótipo HLA-DR3, o haplótipo HLA-DR2 também está bem documentado como fortemente associado à síndrome de Sjögren Ro/La positiva. Diversos intervalos cromossômicos revelaram uma associação genética, mas os alelos causadores não foram identificados.[18]

A prevalência maior em mulheres suscitou a possibilidade de a deficiência de estrogênio e/ou androgênio influir na etiologia dessa e de outras doenças autoimunes.

Verificou-se em biopsias a presença de ácido desoxirribonucleico (DNA) e antígenos do vírus Epstein-Barr (EBV) nos infiltrados linfocíticos e nas células epiteliais das glândulas salivares. Anticorpos contra antígenos do EBV estavam elevados no soro.[19] Contudo, esses achados são inespecíficos para síndrome de Sjögren e sua associação também pode ser inespecífica. Foi demonstrado um mimetismo molecular entre SS-B/La e uma proteína gag (antígeno grupo-específico) retroviral, o qual sugere que o retrovírus pode ter um papel na patogênese. A infecção por adenovírus demonstrou induzir uma redistribuição da localização do SS-B/La, possivelmente induzindo uma autoimunidade.[20]

## Fisiopatologia

A patogênese do dano da glândula salivar é multifatorial[1] e acredita-se que envolve componentes imunológicos, genéticos, hormonais e virais.

Os linfócitos B policlonais hiper-reativos produzem diversos autoanticorpos nesta síndrome.[21] Os componentes de ligação dos anticorpos do complexo ribonucleoproteico Ro/La são muito comuns (75% a 90% dos pacientes) e são o achado imunológico mais unificador da doença.[22] Também são observados fatores antinucleares (FANs) (90%), fator reumatoide (aproximadamente 50%), anticorpos antitireoglobulina (25%) e anticorpos contra extratos glandulares lacrimais e salivares.[21] [23] Estudos recentes sugerem que as deficiências de complemento relativas agem de alguma forma no retardo da remoção de debris apoptóticos, o qual pode fornecer partículas Ro/La imunogênicas; outro trabalho sugere possíveis mecanismos independentes de células T para facilitar a cascata autoimune.

As biópsias das glândulas salivares mostram focos de infiltrados caracterizados por linfócitos. Estudos revelam que células B produtoras de anti-Ro e anti-La estão presentes nos infiltrados. Acredita-se que as células infiltradas interfiram na função glandular ao: a) secretar citocinas, b) produzir autoanticorpos que interferem nos receptores muscarínicos, e c) secretar metaloproteinases que interferem na interação entre a célula glandular e sua matriz extracelular.[2] [24]

Há algumas evidências que sugerem que o estrogênio pode ser a principal causa da diferença entre os gêneros. O estrogênio afeta fortemente a evolução das doenças autoimunes com efeitos profundamente contraditórios, e ele mesmo é crítico para o início da autoimunidade.[25] Foi sugerido que a expressão variável das isoformas dos receptores estrogênicos e da distinta potência estrogênica (afinidade pelo receptor) contribuem de alguma forma para as sensibilidades celulares específicas aos hormônios femininos. As mulheres têm níveis basais de imunoglobulinas mais altos e produzem mais imunoglobulinas em resposta à infecção ou imunização que os homens da mesma idade. A diferença persiste apenas durante os anos reprodutivos das mulheres, a qual se torna aparente pela primeira vez durante a puberdade.[26] Os androgênios podem proteger da autoimunidade, e mulheres com síndrome de Sjögren podem apresentar deficiência de androgênios.[27] [28] Entretanto, outro estudo apontou que o efeito de "dose de gene" no caso do cromossomo X pode ter um papel no viés de sexo encontrado na síndrome de Sjögren. O mecanismo do viés feminino é pouco compreendido. Observou-se trissomia do X (47,XXX) significativamente elevada no lúpus eritematoso sistêmico e na síndrome de Sjögren primária, mas não em outras doenças, como cirrose biliar primária, artrite reumatoide (ambas possuem um viés feminino), sarcoidose (sem predominância feminina) e controles normais.[29] Esses resultados dão suporte à ideia de viés adicional para o viés de sexo na autoimunidade. Outro estudo apontou um excesso de homens com Klinefelter na síndrome de Sjögren em comparação com Klinefelter em homens em grupos de controle normal e homens com artrite reumatoide.[30]

## Prevenção secundária

- Anticolinérgicos, anti-histamínicos e diuréticos podem exacerbar a secura nos olhos e devem ser evitados, se possível.
- A exposição excessiva aos conservantes de lágrimas artificiais pode causar toxicidade à superfície ocular. Por isso, deve-se recomendar aos pacientes que limitem seu uso a um máximo de 4 vezes ao dia e estimulá-los ao uso de produtos sem conservantes.
- Para prevenir a infecção por cândida nesse grupo suscetível, os pacientes devem ser aconselhados a evitar o uso noturno das próteses dentárias e proceder à limpeza das mesmas com clorexidina.
- Coordenação com odontologistas para assegurar um cuidado bucal preventivo e o uso de fluoretos é importante na prevenção de cáries dentais graves e perda total de dentes, às quais os pacientes estão sujeitos.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 45 anos de idade apresenta fadiga e uma história de fatores antinucleares (FANs) positivos. Ela apresenta uma sensação recorrente de areia/granulação nos olhos e xerostomia todos os dias há mais de 3 meses.

### Outras apresentações

Os pacientes frequentemente apresentam fadiga inespecífica ou outras queixas reumáticas como dores articulares, mas quando questionados também citam olhos e boca secos.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é frequentemente protelado por muitos anos, uma vez que os pacientes não acham necessário recorrer ao médico por causa dos sintomas de secura e/ou o médico responsável pode não reconhecer que o paciente apresente essa doença sistêmica. O diagnóstico é com frequência realizado retrospectivamente quando o paciente recorre ao médico por causa de uma parotidite recorrente ou de manifestações extraglandulares como neuropatia, vasculite, artrite, doença pulmonar, linfoma, fadiga, anemia ou velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada. Se os critérios de diagnóstico não forem suficientes com exames menos invasivos, o diagnóstico patológico, geralmente por meio de biópsia da glândula salivar menor, ou ocasionalmente a excisão de uma glândula salivar maior aumentada com suspeita de malignidade, permitem uma resposta definitiva.

### Apresentação glandular

Sintomas oculares em quase todos os pacientes:

- Relacionados à diminuição da função das glândulas lacrimais
- Olhos secos, pruriginosos, ardendo ou com sensação de granulação
- Comumente vermelhidão dos olhos e sensibilidade à luz e ao vento.

Sintomas bucais em quase todos os pacientes:

- Relacionados à diminuição da função das glândulas salivares
  - Xerostomia, ardência, dificuldade em mastigar e deglutir certos alimentos secos, acuidades do paladar diminuídas ou alteradas, dificuldade para falar por longos períodos e uma diminuição acentuada da qualidade de vida geral
  - Muitos sempre levam líquidos consigo e acordam durante a noite para bebê-los
  - Cáries dentais graves que causam a perda de todos os dentes em muitos pacientes
  - Aumento na incidência de infecções bacterianas e fúngicas
  - Saliva mais grossa ou opaca
  - As glândulas salivares principais podem se tornar esporadicamente aumentadas e dolorosas.[2]
- [33]

A fadiga costuma ser intensa e pode ser a queixa principal. Alguns pacientes podem apresentar sinais e sintomas musculoesqueléticos como artrite, artralgia e mialgia.



Os dentistas são frequentemente os primeiros a detectar esses sintomas; seu diagnóstico e tratamento são de extrema importância.[34]

A tentativa inicial de determinação do diagnóstico deve visar os 4 critérios seguintes:

- Sintomas oculares: olhos secos subjetivos persistindo por mais de 3 meses
- Sintomas orais: xerostomia que leva o paciente a acordar à noite para beber líquidos, persistindo por mais de 3 meses
- Sinal ocular objetivo: produção reduzida de lágrima no teste de Schirmer (<5 mm em 5 minutos)
- Autoanticorpos: anti-Ro e/ou anti-La positivos.

Embora diversos marcadores autoimunes inespecíficos sejam frequentemente positivos nesses pacientes, apenas 2 são úteis para o diagnóstico: anticorpos anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B). Contudo, nenhum marcador sorológico único é encontrado em todos os casos.[34] Note que no critério antigo, a sorologia anormal podia corresponder a imunoglobulinas séricas elevadas ou fator antinuclear (FAN) positivo, mas hoje em dia esses são considerados muito inespecíficos.

Se os critérios para diagnóstico não são observados nos exames iniciais, os diagnósticos alternativos já foram excluídos e a suspeita clínica permanece, o próximo exame é a sialometria para quantificação do fluxo salivar não estimulado. Se o diagnóstico não for estabelecido com esse procedimento, o exame seguinte é a biópsia salivar. O encaminhamento a um oftalmologista para exames específicos como o teste de fluoresceína e verde de lissamina é uma opção se os sintomas oculares tiverem destaque.

Um novo critério de classificação, desenvolvido com propósitos de pesquisa, tem sido proposto com base em testes objetivos visando sujeitos com sintomas sugestivos de síndrome de Sjögren. Embora desenvolvido principalmente para uso em pesquisas, esses critérios de classificação podem ser clinicamente úteis. De acordo com esses critérios, para ser classificada como síndrome de Sjögren, pelo menos 2 dos critérios seguintes precisam ser encontrados:[35]

- anticorpo anti-Ro60/SSA e/ou anti-La/SSB positivos (ou fator reumatoide positivo e título do fator antinuclear >1:320)
- escore de coloração ocular >3
- sialadenite linfocítica focal com um escore de foco >1 por 4 mm<sup>2</sup> na biópsia das glândulas salivares labiais.

## Apresentação extraglandular

Os pacientes frequentemente apresentam manifestações extraglandulares como fadiga, artrite, vasculite, acidose tubular renal ou neuropatia. Dor facial pode estar presente em pacientes com sintomas de secura.

### Fadiga

- A fadiga costuma ser intensa e pode ser a queixa principal.

### Sintomas musculoesqueléticos

- Alguns pacientes podem apresentar sinais e sintomas musculoesqueléticos como artrite, artralgia e mialgia.
- Os pacientes com síndrome de Sjögren frequentemente apresentam artrite inflamatória que envolve mais comumente as articulações pequenas das mãos e pés. Essa artrite não produz



deformidades nas articulações como as observadas na artrite reumatoide. Estudos radiográficos não revelam erosões ou outros achados típicos de artrite reumatoide. O exame físico das articulações é normalmente suficiente para o diagnóstico.

#### Vasculite

- É a manifestação mais comum, além das glândulas exócrinas, em pacientes com síndrome de Sjögren. Além disso, a manifestação mais comum da vasculite é a erupção cutânea. A maioria dos pacientes apresenta apenas um único episódio da doença de pele vasculítica. A vasculite de vasos médios é mais incomum e resulta em um quadro clínico parecido com poliarterite nodosa com comprometimento visceral. A vasculite está associada com a presença de anticorpos anti-Ro e anti-La, assim como de crioglobulinas no soro de pacientes. A biópsia de pele permite o diagnóstico em pacientes com erupção cutânea, enquanto uma angiografia é útil em aqueles com comprometimento das grandes veias.

#### Acidose tubular renal

- O comprometimento dos rins na forma de acidose tubular renal não é uma manifestação incomum de doença renal intersticial entre os pacientes com síndrome de Sjögren. As anormalidades eletrolíticas consistem em hipocalcemia com um anion gap normal e uma acidose metabólica hiperclorêmica. Ocasionalmente o paciente apresenta hipocalcemia intensa que finalmente leva ao diagnóstico. A urinalise e os eletrólitos séricos revelam acidose tubular renal na maioria dos pacientes.

#### Neuropatia

- Cerca de um terço dos pacientes com síndrome de Sjögren apresenta uma neuropatia periférica sensorial pura que tipicamente envolve fibras pequenas. Um estudo relatou que a neuropatia periférica ocorre comumente em pacientes com síndrome de Sjögren, sobretudo naqueles com níveis de anticorpos precipitantes anti-Ro 60 (SSA) e anti-La (SSB).<sup>[36]</sup> Contudo, outro estudo relatou uma incidência muito baixa (1.8%) de neuropatia; embora neste caso, a baixa incidência detectada parece estar relacionada com o fato de terem sido usados estudos eletrodiagnósticos (eletroencefalograma [EEG] e velocidade de condução nervosa) e esses exames tipicamente fornecem resultados negativos para neuropatia de fibras pequenas (a forma mais comum de neuropatia na síndrome de Sjögren).<sup>[37]</sup> Os pacientes com neuropatia comumente apresentam dor neuropática. Às vezes, uma neuropatia grave causa dificuldades para andar. A sensibilidade tátil, a sensação de vibração e a propriocepção estão afetados ao exame físico. A deficiência de vitamina B12 é uma consideração no diagnóstico diferencial de neuropatia periférica em pacientes com síndrome de Sjögren; contudo, um estudo não descobriu diferenças nos níveis de vitamina B12 entre pacientes com síndrome de Sjögren com neuropatia e grupos de controle.<sup>[36]</sup> Outros estudos verificaram que os níveis de vitamina D estão mais baixos em pacientes com síndrome de Sjögren com neuropatia periférica ou linfoma.<sup>[38]</sup> Alguns pacientes finalmente diagnosticados com síndrome de Sjögren são inicialmente encaminhados a um neurologista para avaliação de uma neuropatia periférica. O rastreamento de secra, assim como o de anticorpos anti-Ro e anti-La é adequado em tais pacientes.

#### Dor facial

- Dor facial pode estar presente em pacientes com sintomas de secra. Pacientes com dor orofacial ou síndrome da boca ardente (glossodínia) devem ser avaliados quanto a secra nos olhos ou

xerostomia.[39] Acredita-se que a boca ardente se deve ao fluxo salivar reduzido que resulta em infecção fúngica secundária e/ou uso de medicamentos que afetam o funcionamento das glândulas salivares.[39] [40] [41] Neuralgia do trigêmeo é a neuralgia craniana mais comum observada em pacientes. Essa condição ocorre tipicamente de forma bilateral, é progressiva e pode ser caracterizada por dormência facial ou parestesia com ou sem dor.[39] [42] Neuropatias sensoriais são mais comuns que disfunções motoras, sendo o nervo facial o nervo motor mais comumente envolvido.[39]

#### Tromboembolismo venoso

- Acredita-se que doenças inflamatórias autoimunes aumentam o risco de tromboembolismo venoso. O tromboembolismo venoso, uma complicação potencialmente fatal, inclui trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). Embora não se saiba muito sobre a relação entre a síndrome de Sjögren e o desenvolvimento de TVP e EP, pacientes com síndrome de Sjögren demonstraram aumento do risco de TEV profundo e EP em comparação com a população geral. Além disso, pacientes com síndrome de Sjögren secundária apresentaram maior risco em comparação com pacientes com síndrome de Sjögren primária.[43]

## Exclusão de diagnósticos diferenciais

Se os exames iniciais não estabelecerem o diagnóstico, outros exames sorológicos podem ser realizados para descartar doenças autoimunes alternativas ou síndromes de sobreposição.

- A hepatite C deve ser excluída, especialmente se houver quaisquer fatores de risco de possível exposição a sangue contaminado.
- Na presença de sintomas artríticos, erosões em imagens ou deformidades ao exame físico, o fator reumatoide associado ao antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) pode ser indicado; se ambos forem negativos, a artrite reumatoide é menos provável e a síndrome de Sjögren primária é mais provável.
- Os fatores antinucleares estão elevados em 80% dos pacientes com síndrome de Sjögren,[16] mas esse exame não é útil ao diagnóstico a não ser que o lúpus esteja sendo considerado como um diagnóstico alternativo: por exemplo, se houver uma erupção cutânea fotossensível, seja malar ou outra, fadiga inespecífica e/ou febre, dor nas articulações desproporcional ao edema articular ou alteração de peso (geralmente perda). O FAN com padrão salpicado ou homogêneo é encontrado na maioria dos pacientes com síndrome de Sjögren.[21]

## Biópsia

A biópsia das glândulas salivares menores é um exame final útil se os critérios para diagnóstico não forem observados com exames não invasivos. Um escore de foco 1 ou superior dá suporte ao diagnóstico de síndrome de Sjögren e satisfaz os critérios norte-americano e europeu[44] na presença de sintomas de olhos secos ou xerostomia e evidências objetivas de ceratoconjuntivite seca ou hipofunção salivar.[45]

## Testes investigacionais, modalidades de imagem

Diversas modalidades de imagem estão sob investigação para o diagnóstico da síndrome de Sjögren e seriam mais úteis se realizadas por pesquisadores experientes. Elas incluem: sialografia, ressonância nuclear magnética (RNM) ou cintilografia com pertecnetato de tecnécio-99m.[34]

Foram demonstradas correlações entre resultados de ultrassonografia da glândula salivar e escore de foco nas glândulas salivares maiores.[46] [47] [48] Estudos adicionais são necessários para validar critérios ultrassonográficos nos critérios de classificação/diagnóstico para síndrome de Sjögren, por exemplo, na comparação da biópsia da glândula parótida com os desfechos de ultrassonografia da glândula salivar.[46] [49]

## Fatores de risco

### Fortes

#### mulheres

- Mais de 80% dos pacientes são mulheres.[25]

#### lúpus eritematoso sistêmico (LES)

- Sobreposição significativa com a síndrome de Sjögren.

#### artrite reumatoide

- Sobreposição significativa com a síndrome de Sjögren.

#### esclerose sistêmica (esclerodermia)

- Sobreposição significativa com a síndrome de Sjögren.

#### marcadores de antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II

- Os marcadores de classe II HLA-A1 e HLA-B8 ou os haplótipos HLA-DR3/DQ2 estão vinculados com a suscetibilidade à síndrome de Sjögren.[17] O DR2 também está fortemente associado à síndrome de Sjögren anti-Ro/La positiva.

#### picos de idade entre 20 e 30 anos e após a menopausa

- Afeta predominantemente mulheres adultas.[9] [31] Um relato mostra que há 2 picos de idade: após a menarca entre 20 e 30 anos e após a menopausa por volta dos 50 anos.[9] [32]

### Fracos

#### herança genética

- Dois grupos relataram gêmeos idênticos com a síndrome, mas desconhece-se o grau de concordância da doença entre pares de gêmeos.[14] [15] Apesar de diversos genes revelarem uma associação, o teste genético não é atualmente útil no diagnóstico.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem: sexo feminino, lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica, artrite reumatoide, antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II, idade entre 20 e 30 anos e pós-menopausa.

**fadiga (comum)**

- Uma das queixas não exócrinas mais frequentes na doença primária[50]
- Perturbações do sono[51] e capacidade física diminuída (capacidade aeróbia, mobilidade articular, função muscular e equilíbrio ortostático) têm sido documentadas.[52]

**olhos secos (comum)**

- Sensação recorrente de areia/granulação, coceira ou ardência nos olhos. Persistente por mais de 3 meses, múltiplos episódios por semana. São comuns a vermelhidão dos olhos e a sensibilidade à luz e ao vento.[2]

**xerostomia (comum)**

- Pode estar associada com dificuldades em mastigar e deglutir alimentos, dificuldades para falar e acuidades do paladar diminuídas ou alteradas.[2]
- Muitos sempre carregam líquidos consigo e acordam à noite para bebê-los.

**Outros fatores de diagnóstico****vasculite (comum)**

- É a manifestação mais comum além das glândulas exócrinas. Além disso, a manifestação mais comum da vasculite é a erupção cutânea. A maioria dos pacientes apresenta apenas um único episódio da doença de pele vasculítica. A vasculite de vasos médios é mais incomum e resulta em um quadro clínico parecido com poliarterite nodosa com comprometimento visceral.

**cárie dental (comum)**

- É grave e pode causar perda de todos os dentes.
- Aparece como destruição ao redor dos colos dentais e até nas superfícies labiais e incisais.[53]
- Números baixos de micro-organismos periopatogênicos e altos de micro-organismos cariogênicos e acidofílicos em comparação com o controle.[54]

**maior número de infecções orais bacterianas e fúngicas (incomum)**

- Associadas à diminuição da função das glândulas salivares.

**artralgia (incomum)**

- Alguns pacientes podem se queixar de sintomas musculoesqueléticos como dor articular, rigidez matinal e artrite inflamatória não erosiva.

**mialgia (incomum)**

- Alguns pacientes podem se queixar de sintomas musculoesqueléticos como dor articular, rigidez matinal e artrite inflamatória não erosiva.

**artrite (incomum)**

- Alguns pacientes podem se queixar de sintomas musculoesqueléticos como dor articular, rigidez matinal e artrite inflamatória não erosiva que mais comumente envolve as articulações pequenas das mãos e pés.

**doença renal (incomum)**

- O comprometimento dos rins na forma de acidose tubular renal pode ser uma manifestação de doença renal intersticial em pacientes com síndrome de Sjögren.

### **neuropatia periférica (incomum)**

- Presente em cerca de um terço dos pacientes. Em geral, é uma neuropatia periférica sensorial pura que tipicamente envolve fibras grandes. Os pacientes comumente apresentam dor neuropática. A sensibilidade tátil, a sensação de vibração e a propriocepção estão afetados. Às vezes, uma neuropatia grave causa dificuldades para andar.

### **ulceração corneana (incomum)**

- Pode ser consequência dos olhos secos e pode ser necessário realizar um exame oftalmológico (teste de fluoresceína e verde de lissamina) para a confirmação.[44]

### **ausência de acúmulo de saliva (incomum)**

- Mucosa seca e saliva opaca e densa também podem ser notadas ao exame físico.

### **glândulas salivares aumentadas (incomum)**

- Nem sempre observadas no exame físico, ou presença de episódios significativos de glândulas sensíveis e edemaciadas.[33]

### **dor facial (incomum)**

- Em alguns casos, dor facial pode estar presente em pacientes com sintomas de secura. Pacientes com dor facial devem ser avaliados quanto a secura nos olhos ou xerostomia.[39]
- Neuralgia do trigêmeo é a neuralgia craniana mais comum observada em pacientes com síndrome de Sjögren. Essa condição ocorre tipicamente de forma bilateral, é progressiva e pode ser caracterizada por dormência facial ou parestesia com ou sem dor.[39] [42]

### **síndrome da boca ardente (incomum)**

- Pacientes com síndrome da boca ardente (glossodínia) devem ser avaliados quanto a secura nos olhos ou xerostomia. Acredita-se que a boca ardente se deve ao fluxo salivar reduzido que resulta em infecção fúngica secundária e/ou uso de medicamentos que afetam o funcionamento das glândulas salivares.[39] [40] [41]

### **história de tromboembolismo venoso (incomum)**

- Pacientes com síndrome de Sjögren demonstraram ter um aumento do risco de tromboembolismo venoso profundo e embolia pulmonar em comparação com a população em geral. Além disso, pacientes com síndrome de Sjögren secundária apresentaram maior risco em comparação com aqueles com síndrome de Sjögren primária.[43]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>teste de Schirmer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mede as lágrimas quantitativamente. Um filtro de papel é colocado no saco conjuntival inferior. O teste será positivo se menos de 5 mm de papel estiver molhado após 5 minutos.[11] [55]</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>anti-Ro 60 kD (SS-A) e anti-La (SS-B)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anticorpos contra as ribonucleoproteínas Ro 60 kD e La são encontrados em até 90% dos pacientes com síndrome de Sjögren.[22]</li> <li>O anti-Ro 60 kD é inespecífico para síndrome de Sjögren e é encontrado em outros distúrbios autoimunes, particularmente no lúpus.[21]</li> <li>Estudos sugerem que o nível de anti-Ro 60 kD e anti-La nos pacientes está correlacionado com um início mais precoce da doença, duração mais longa, aumento da glândula parótida recorrente e manifestações extraglandulares.[22]</li> <li>A vasculite está associada com a presença de anticorpos anti-Ro e anti-La no soro de pacientes com síndrome de Sjögren.</li> </ul>	<b>positiva</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>sialometria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medidas de fluxo salivar não estimulado por 15 minutos em um tubo calibrado. Não diferencia entre as causas de xerostomia.[11]</li> </ul>	<b>reduzidos</b>
<b>biópsia das glândulas salivares menores</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltrados celulares mononucleares (células B e T e células dendríticas) nas áreas perivasculares e periductais da glândula testada. Escore de foco 1 é definido como o número de infiltrados celulares mononucleares que contêm pelo menos 50 células inflamatórias em um corte glandular de 4 mm<sup>2</sup>. [56]</li> <li>Um escore de foco 1 ou superior dá suporte ao diagnóstico de síndrome de Sjögren e satisfaz os critérios norte-americano e europeu na presença de sintomas de olhos secos ou xerostomia e evidência objetiva de ceratoconjuntivite seca ou hipofunção salivar.[44]</li> </ul>	<b>escore de foco 1 ou superior</b>

Exame	Resultado
<b>teste de verde de lissamina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>No escore de coloração ocular com verde de lissamina, o grau 0 é definido como 0 a 9 pontos de coloração com verde de lissamina na conjuntiva bulbar interpalpebral (conjuntivas bulbar temporal e nasal separadamente); grau 1 é definido pela presença de 10 a 32 pontos; grau 2 é definido pela presença de 33 a 100 pontos e grau 3, pela presença de mais de 100 pontos.[57]</li> <li>Um escore de coloração ocular maior que 0 é considerado anormal e pode ser um sinal de ceratoconjuntivite seca, mas escores 1 ou 2 também podem representar um artefato de coloração tardio se a interpretação do padrão de coloração da córnea promovida pela fluoresceína for protelado por mais de 8 minutos. (O exame e graduação dos olhos deve ser realizado imediatamente após instilar o corante verde de lissamina porque a intensidade e extensão da coloração ocular diminui rapidamente após os primeiros 2 minutos). Como isso pode causar um nível alto de classificação errônea, um escore de coloração ocular anormal é definido como sendo um escore 3 ou superior.[57]</li> <li>A coloração com rosa bengala está sendo amplamente substituída pela coloração com verde de lissamina, porque o rosa bengala é muito doloroso nos pacientes com ceratoconjuntivite seca.</li> </ul>	<b>escore 3 ou superior</b>
<b>teste de coloração da córnea com fluoresceína</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para elucidar abrasão e úlcera da córnea.</li> </ul>	<b>escore 3 ou superior</b>
<b>sialografia da parótida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografia simples após a infusão de um contraste radiopaco médio no sistema de ductos; procedimento invasivo, muito dependente do operador e melhor executado se realizado em centros de pesquisa.[11] [58] [59]</li> </ul>	<b>distorção macroscópica do padrão normal dos ductulos da parótida juntamente com uma retenção significativa do material do contraste</b>
<b>cintilografia com pertecnetato de tecnécio-99m das glândulas salivares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medida objetiva de função salivar. Permite determinar também a possibilidade de um potencial aumento do fluxo salivar após tratamento.[11] [34]</li> </ul>	<b>secreção e captação diminuídas</b>
<b>biópsia de pele</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia de pele permite o diagnóstico de vasculite em pacientes com síndrome de Sjögren com erupção cutânea.</li> </ul>	<b>inflamação necrosante transmural focal e segmentar em um vaso de tamanho médio (isto é, uma artéria pequena ou média)</b>
<b>angiografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Útil em pacientes com síndrome de Sjögren com vasculite com comprometimento de grandes vasos.</li> </ul>	<b>aspecto de contas do rosário (beading), aneurisma ou estenose suave e afunilada de vasos</b>
<b>urinálise</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em pacientes com síndrome de Sjögren com suspeita de acidose tubular renal.</li> </ul>	<b>pode revelar níveis anormais de fosfato, cálcio, potássio e glicose</b>



Exame	Resultado
<b>eletrólitos séricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em pacientes com suspeita de acidose tubular renal.</li> </ul>	<b>pode revelar hipocalemia com um anion gap normal; acidose metabólica hiperclorêmica</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) das glândulas salivares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para investigação; realizado melhor em centros de pesquisa.</li> </ul>	<b>inflamação das glândulas salivares</b>
<b>ultrassonografia das glândulas salivares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Foram demonstradas correlações entre resultados de ultrassonografia da glândula salivar e escore de foco nas glândulas salivares maiores.[46] [47] [48] Estudos adicionais são necessários para validar critérios ultrassonográficos nos critérios de classificação/diagnóstico para síndrome de Sjögren, por exemplo, na comparação da biópsia da glândula parótida com os desfechos de ultrassonografia da glândula salivar.[46] [49]</li> </ul>	<b>escore alto na ultrassonografia das glândulas salivares</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Lúpus eritematoso sistêmico (LES)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A fotossensibilidade é mais frequente no LES.[21] Erupção cutânea malar, febre inespecífica, artralgia proeminente e mialgia desproporcional aos achados articulares. A perda de peso pode ser observada quando a doença está ativa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Positivo para anticorpos anti-DNA (ácido desoxirribonucleico) de fita dupla (anti-dsDNA).</li> <li>O fator antinuclear (FAN) homogêneo é mais provável no LES que na síndrome de Sjögren, que mais tipicamente apresenta um padrão de FAN salpicado.</li> <li>O anti-La é muito menos provável no LES.</li> </ul>
<b>Artrite reumatoide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dor articular e rigidez matinal, especialmente mãos e pés. Possíveis destruições e deformidades articulares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fator reumatoide (FR) e antiptéideo citrulinado cíclico (anti-CCP) ambos positivos.</li> <li>Positivo apenas para FR em cerca de 50% dos casos de síndrome de Sjögren .[21]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Hepatite C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode não haver nada, pode haver história de risco de exposição a sangue contaminado. Possibilidade de achados de doença hepática crônica ao exame, mas nem sempre presentes (fígado aumentado ou com cicatrizes, ascite, anasarca, icterícia, doença hemorrágica e encefalopatia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorologia positiva para hepatite C.</li> <li>• Também pode apresentar anormalidades nas enzimas hepáticas ou nos testes de função hepática.</li> </ul>
<b>Esclerose sistêmica (esclerodermia)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espessamento e endurecimento simétricos da pele dos dedos, que podem se estender a todo o membro superior, chegando a atingir o rosto, pescoço e tronco.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo para anticorpos Scl-70.</li> <li>• Padrão nucleolar de FAN associado com esclerodermia; contudo, também observam-se padrões salpicados ou homogêneos.</li> </ul>
<b>Hipotireoidismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode incluir ganho de peso apesar do apetite diminuído, alteração na textura do cabelo ou pele.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico elevado, T4 sérico diminuído.</li> </ul>
<b>Fibromialgia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inespecífico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenhuma.</li> </ul>
<b>Depression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode incluir alterações de humor, alterações de apetite e perda de interesse em atividades habituais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenhuma.</li> </ul>
<b>vírus da imunodeficiência humana (HIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A história pode incluir exposição a fatores de risco como atividade sexual desprotegida ou uso de drogas intravenosas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste de HIV positivo.</li> </ul>
<b>Sarcoidose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode incluir sintomas pulmonares como tosse, dispneia, e linfadenopatia hilar bilateral no exame de imagem do tórax. Lesões de pele podem incluir nódulos e eritema nodoso. Possível uveíte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biópsia da lesão positiva para sarcoide.</li> </ul>
<b>Secura induzida por medicamentos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História de uso de contraceptivo oral, anti-histamínico, betabloqueador, fenotiazina ou atropina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenhuma.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Secura idiopática ou relacionada à idade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhuma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glândulas atróficas e fibrose extensa na biópsia das glândulas salivares.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Critérios de classificação do American-European Consensus Group[44] [60]

Os critérios de classificação do The American-European Consensus Group (AECG; critérios norte-americano e europeu) passaram a ser usados desde 2002 como um novo padrão ouro para assegurar o diagnóstico específico.

Requer 3 de 4 critérios objetivos:

- Sinais oculares objetivos: teste de Schirmer, teste do rosa bengala ou verde de lissamina e fluoresceína
- Comprometimento das glândulas salivares identificado por teste funcional: cintilografia salivar, sialografia da parótida
- Autoanticorpos anti-Ro  $\pm$  anti-La
- Histopatologia da biópsia das glândulas salivares.

Ou 4 de 6 critérios, dos quais pelo menos 1 de anti-Ro, anti-La e/ou histopatológico devem estar presentes:

- Sinais oculares objetivos (isto é, teste de Schirmer)
- Comprometimento das glândulas salivares por teste funcional (sialometria)
- Autoanticorpos anti-Ro ou anti-La
- Histopatologia da biópsia das glândulas salivares
- Sintomas orais
- Sintomas oculares.

### Critérios de classificação do American College of Rheumatology para síndrome de Sjögren[35] [60]

De acordo com esses critérios de pesquisa, para ser classificado como síndrome de Sjögren, é necessário existir pelo menos 2 dos critérios seguintes:

- Anticorpo anti-Ro60/SSA e/ou anti-La/SSB positivos (ou fator reumatoide positivo e título do fator antinuclear  $>1:320$ )
- Escore de coloração ocular  $>3$
- Sialadenite linfocítica focal com um escore de foco  $>1$  por  $4 \text{ mm}^2$  na biópsia das glândulas salivares labiais.

### Comparação dos critérios de diagnóstico

Um estudo comparando os dois critérios de diagnóstico citados acima constatou que, apesar de a viabilidade do American-European Consensus Group (AECG)[44] ser superior à dos critérios do American College of Rheumatology (ACR),[35] seu desempenho foi semelhante entre pacientes com doenças autoimunes sistêmicas; até o momento, nenhum dos grupos de critérios contemplou um subgrupo de pacientes com síndrome de Sjögren.[60]

Atualmente, os pesquisadores estão considerando criar uma combinação dos critérios do ACR de 2012[35] e dos critérios de classificação do AECG de 2002[44] a fim de oferecer aos investigadores um único conjunto de medidas de consenso para a classificação da síndrome de Sjögren.[46] [61] [62]

## Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento para a síndrome de Sjögren é amplamente sintomático e também envolve a prevenção e o tratamento de complicações como ulceração da córnea e infecção secundária, cárie dental acelerada, fratura/perda de dentes e candidíase oral. É importante explicar os sintomas ao paciente e tranquilizá-lo quanto à expectativa de vida que, geralmente, não é reduzida.[63]

### Sintomas de secura

O alívio dos sintomas de olhos secos é o foco primário do tratamento atual.[31] [64] As opções incluem:

- Uso de lágrimas artificiais
- Colírios à base de ciclosporina
- Medicamentos colinérgicos que estimulam a secreção lacrimal (por exemplo, cevimeлина e pilocarpina). Esses medicamentos são eficazes no tratamento dos sintomas de secura em pacientes com síndrome de Sjögren (SS).

É importante evitar anticolinérgicos, anti-histamínicos e diuréticos, pois podem exacerbar a secura nos olhos. Recomenda-se o uso de óculos de proteção como auxiliares para manter um ambiente úmido, e os pacientes devem interromper a leitura regularmente.[65] [66] A oclusão de pontos lacrimais com implantes (plugs de silicone) ou oclusão térmica podem auxiliar outros tratamentos quando as lágrimas artificiais e os colírios são insuficientes para proporcionar alívio para os olhos secos. Melhoras significativas no teste de Schirmer, coloração com rosa bengala/fluoresceína e no tempo de rotura lacrimal foram descritos em 19 pacientes com síndrome de Sjögren primária aos 24 meses após a oclusão térmica de ponto lacrimal.[67]

O tratamento para boca seca é principalmente paliativo, embora a cevimeлина e a pilocarpina sejam eficazes no tratamento de xerostomia resultante da síndrome de Sjögren.

- Precauções simples para minimizar a perda de água das secreções por evaporação (uso de umidificadores; cremes hidratantes ou vaselina nos lábios para evitar rachadura e secura).
- Saliva artificial para melhorar a lubrificação e hidratação dos tecidos orais. Géis (géis fluoretados), pastilhas estimuladoras de saliva ou gomas de mascar sem açúcar, antissépticos bucais e dentífricos disponíveis sob receita médica são usados para esse propósito.
- O conforto temporário pode ser obtido com ingestão regular de água e outros líquidos sem açúcar.

Há poucas evidências quanto à eficácia de outros tratamentos como corticosteroides,[68] [69] [70] [71] [72] ciclosporina,[72] [73] [74] [75] [76] metotrexato,[77] [78] e rituximabe[79] [80] [81] para a melhora dos sintomas de secura. Um estudo mais recente constatou que o tratamento com hidroxicloroquina por 24 semanas não melhorou os sintomas da síndrome de Sjögren em comparação com placebo.[82]

### Fadiga

Na ausência de grandes estudos controlados e randomizados, o tratamento de sintomas sistêmicos é principalmente empírico e varia de caso a caso. A fadiga afeta cerca de 50% dos pacientes. Não existe tratamento específico. Embora se use a hidroxicloroquina para tratar a fadiga, não existem ensaios clínicos randomizados para dar suporte a essa intervenção. Deve-se considerar a presença concomitante de hipotireoidismo, fibromialgia, linfoma ou depressão subjacente e tratá-los, se presentes.

## Sintomas musculoesqueléticos

Analgésicos simples, como paracetamol, são uma alternativa mais segura aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e, se eficazes, deve-se dar preferência a eles. O uso de AINEs para artralgia/mialgia/artrite nessa síndrome não está baseado em evidências.

Os pacientes com exacerbação aguda de artrite inflamatória podem ser tratados com um ciclo curto de corticosteroides. A hidroxicloroquina pode ser útil para as manifestações musculoesqueléticas (incluindo artrite crônica), mas não há ensaios clínicos randomizados que revelem a sua eficácia na SS. Esse tratamento requer um monitoramento ocular regular para a complicação rara de toxicidade retiniana.[11] [83] Na artrite refratária, o metotrexato é uma alternativa razoável, mas há poucos dados dando suporte para seu uso na SS.

## Vasculite

A manifestação extraglandular mais comum em pacientes com vasculite é a erupção cutânea, geralmente uma púrpura palpável. A maioria dos pacientes apresenta apenas um único episódio de vasculite cutânea ao longo da vida. O tratamento é um ciclo curto de corticosteroides.[84] O tratamento com imunoglobulina intravenosa em casos mais graves/resistentes pode ser efetivo, mas a experiência terapêutica na vasculite é limitada.[84]

Resultados de um estudo mostram que o rituximabe pode ser benéfico no tratamento de vasculite crioglobulinêmica no contexto da SS.[85] São necessários mais estudos.

## Acidose tubular renal

Alguns poucos pacientes podem apresentar manifestações graves de acidose tubular renal proximal (ATRp), até mesmo com hipocalcemia profunda. Deve-se instituir a terapia habitual para acidose tubular renal (ATR) do tipo 2 de qualquer etiologia. A terapia inclui reposição de potássio e álcali por via oral.

## Neuropatia

Uma minoria significativa de pacientes apresenta uma neuropatia sensorial periférica. Às vezes, a neuropatia é tão grave que prejudica a marcha. Em vários relatos de casos e em uma série pequena de casos a administração de imunoglobulina intravenosa foi efetiva.[86] [87] [88]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		( resumo )
<b>olhos secos</b>		
	<b>1a</b>	<b>apenas lágrimas artificiais</b>
	<b>2a</b>	<b>colírio à base de ciclosporina</b>
	<b>adjunto</b>	<b>lágrimas artificiais</b>
	<b>adjunto</b>	<b>óculos de proteção</b>

Em curso		( resumo )
	adjunto	umidificadores
	adjunto	oclusão de pontos lacrimais com implantes (plugs de silicone) ou oclusão térmica
	3a	medicamento colinérgico
	adjunto	lágrimas artificiais
	adjunto	óculos de proteção
	adjunto	umidificadores
	adjunto	oclusão de pontos lacrimais com implantes (plugs de silicone) ou oclusão térmica
<b>xerostomia</b>		
	1a	apenas substitutos salivares
	2a	medicamento colinérgico
	adjunto	substitutos salivares
	adjunto	umidificadores e hidratantes
<b>com fadiga</b>		
	1a	tratamento de comorbidades
<b>com sintomas musculoesqueléticos</b>		
	1a	paracetamol
	2a	anti-inflamatório não esteroideal (AINE)
	adjunto	corticosteroides
	adjunto	hidroxicloroquina
	adjunto	metotrexato
<b>com vasculite</b>		
	1a	corticosteroides
	2a	imunoglobulina intravenosa
<b>com acidose tubular renal</b>		
	1a	reposição de potássio e álcalis
<b>com neuropatia</b>		
	1a	imunoglobulina intravenosa



## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Em curso

#### olhos secos

##### 1a apenas lágrimas artificiais

» As lágrimas artificiais usadas isoladamente são a terapia de primeira linha. Caso sejam insuficientes, indicam-se terapias subsequentes, mas o paciente pode continuar a usar as lágrimas artificiais quando necessário como adjuvante a todas as outras terapias para olhos secos.

##### 2a colírio à base de ciclosporina

###### Opções primárias

» **ciclosporina (solução oftálmica):** (0.05%) uma gota no(s) olho(s) afetado(s) a cada 12 horas

» O paciente deve esperar pelo menos 15 minutos após a administração de ciclosporina antes de usar as lágrimas artificiais.

##### adjunto lágrimas artificiais

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As lágrimas artificiais usadas isoladamente são a terapia de primeira linha. Caso sejam insuficientes, indicam-se terapias subsequentes, mas o paciente pode continuar o uso das lágrimas artificiais, conforme necessário, como adjuvante a todas as outras terapias para olhos secos.

##### adjunto óculos de proteção

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Um auxiliar recomendado para manter um ambiente úmido. Além disso, os pacientes devem interromper a leitura regularmente.<sup>[65]</sup>

##### adjunto umidificadores

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Umidificam para aliviar a perda de secreções por evaporação.

## Em curso

**adjunto** **oclusão de pontos lacrimais com implantes (plugs de silicone) ou oclusão térmica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A oclusão de pontos lacrimais com implantes (plugs de silicone) ou oclusão térmica podem auxiliar outros tratamentos quando as lágrimas artificiais e os colírios são insuficientes para proporcionar alívio para os olhos secos.

» Melhoras significativas no teste de Schirmer ( $P < 0.0001$ ), na coloração com rosa bengala/fluoresceína e no tempo de rotura lacrimal foram descritos em 19 pacientes com síndrome de Sjögren primária aos 24 meses após a oclusão térmica lacrimal.[67]

**3a** **medicamento colinérgico****Opções primárias**

» **pilocarpina**: 5 mg por via oral três vezes ao dia

**Opções secundárias**

» **cevimelina**: 30 mg por via oral três vezes ao dia

» Medicamentos colinérgicos estimulam a secreção pelas glândulas exócrinas.

» É melhor evitar a pilocarpina sistêmica para pacientes com doença respiratória (por exemplo, bronquite crônica, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica) e para aqueles recebendo medicamentos anti-hipertensivos porque, embora nenhuma interação medicamentosa notável tenha sido relatada, as interações com betabloqueadores parecem ser possíveis.[89]

**adjunto** **lágrimas artificiais**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As lágrimas artificiais usadas isoladamente são a terapia de primeira linha. Caso sejam insuficientes, indicam-se terapias subsequentes, mas o paciente pode continuar o uso das lágrimas artificiais, conforme necessário, como adjuvante a todas as outras terapias para olhos secos.

**adjunto** **óculos de proteção**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Em curso

- » Um auxiliar recomendado para manter um ambiente úmido. Além disso, os pacientes devem interromper a leitura regularmente.<sup>[65]</sup>
- adjunto** **umidificadores**
- Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » Umidificam para aliviar a perda de secreções por evaporação.
- adjunto** **oclusão de pontos lacrimais com implantes (plugs de silicone) ou oclusão térmica**
- Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » As oclusões de pontos lacrimais podem ser auxiliares de outros tratamentos quando as lágrimas artificiais e os colírios são insuficientes para proporcionar alívio para os olhos secos.
- » Melhoras significativas no teste de Schirmer (P <0.0001), na coloração com rosa bengala/fluoresceína e no tempo de rotura lacrimal foram descritos em 19 pacientes com síndrome de Sjögren primária aos 24 meses após a oclusão térmica lacrimal.<sup>[67]</sup>

## xerostomia

**1a** **apenas substitutos salivares**

- » Substitutos salivares para melhorar a lubrificação e hidratação dos tecidos orais são usados isoladamente como terapia de primeira linha.
- » Caso sejam insuficientes, o paciente pode continuar a usá-los quando necessário como adjuvantes às opções de tratamento subsequentes.
- » Géis (géis fluoretados), pastilhas estimuladoras de saliva ou gomas de mascar, antissépticos bucais e dentifrícios disponíveis sob receita médica são usados para esse propósito.
- » O conforto temporário pode ser obtido com ingestão regular de água e outros líquidos sem açúcar.

**2a** **medicamento colinérgico****Opções primárias**

- » **pilocarpina**: 5 mg por via oral três vezes ao dia

## Em curso

## OU

» **cevimelina**: 30 mg por via oral três vezes ao dia

» Medicamentos colinérgicos estimulam a secreção pelas glândulas exócrinas.

» É melhor evitar a pilocarpina sistêmica para pacientes com doença respiratória (por exemplo, bronquite crônica, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica) e para aqueles recebendo medicamentos anti-hipertensivos porque, embora nenhuma interação medicamentosa notável tenha sido relatada, as interações com betabloqueadores parecem ser possíveis.<sup>[89]</sup>

**adjunto substitutos salivares**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Substitutos salivares para melhorar a lubrificação e hidratação dos tecidos orais são usados isoladamente como terapia de primeira linha.

» Caso sejam insuficientes, o paciente pode continuar a usá-los, quando necessário, como adjuvantes às opções de tratamento subsequentes.

» Géis (géis fluoretados), pastilhas estimuladoras de saliva ou gomas de mascar, antissépticos bucais e dentífrícios disponíveis sob receita médica são usados para esse propósito.

» O conforto temporário pode ser obtido com ingestão regular de água e outros líquidos sem açúcar.

**adjunto umidificadores e hidratantes**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Umidificam e hidratam para aliviar a perda de secreções por evaporação.

» Cremes hidratantes ou vaselina nos lábios podem ajudar a prevenir rachaduras e secura.

## com fadiga

## 1a

**tratamento de comorbidades**

» Uma manifestação comum sem tratamento específico. Hipotireoidismo, fibromialgia, linfoma ou depressão subjacente concomitantes devem ser tratados se estiverem presentes.

**Em curso****com sintomas musculoesqueléticos****1a paracetamol****Opções primárias**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

» Se eficazes, analgésicos simples, como paracetamol, são uma alternativa mais segura aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e devem ser preferencialmente usados.

» O uso de AINEs para artralgia/mialgia/artrite em pacientes com síndrome de Sjögren não está baseado em evidências.

**2a anti-inflamatório não esteroidal (AINE)****Opções primárias**

» **ibuprofeno**: 400-800 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **naproxeno**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia quando necessário, máximo de 1250 mg/dia

**OU**

» **diclofenaco potássico**: 50 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia quando necessário, máximo de 150 mg/dia

» Se analgésicos simples forem ineficazes ou contraindicados, os AINEs poderão ser usados, embora o uso de AINEs para artralgia/mialgia/artrite em pacientes com síndrome de Sjögren não esteja baseado em evidências. Em pacientes mais velhos, é recomendado evitar o uso de AINEs em altas doses devido ao risco de gastropatia.

**adjunto corticosteroides**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **prednisolona**: 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia inicialmente, depois reduzir a dose gradualmente em um período de 2-3 semanas

## Em curso

## adjunto

» Os pacientes com exacerbação aguda de artrite inflamatória podem ser tratados com um ciclo curto de corticosteroides.

**hidroxicloroquina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **hidroxicloroquina**: 6.5 mg/kg por via oral uma vez ao dia

» O uso de hidroxicloroquina para artralgia/mialgia/artrite em pacientes com síndrome de Sjögren não está baseado em evidências, mas pode ser útil para as manifestações musculoesqueléticas em alguns pacientes. Contudo, seu uso requer um monitoramento ocular regular para a complicação rara de toxicidade retiniana.[11] [83] Um estudo mais recente constatou que o tratamento com hidroxicloroquina por 24 semanas não melhorou os sintomas da síndrome de Sjögren em comparação com placebo.[82]

» Analgésicos simples, como paracetamol, são uma alternativa mais segura e devem ser usados se eficazes.

## adjunto

**metotrexato**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **metotrexato**: 7.5 mg por via oral uma vez por semana

» Alguns pacientes com doença persistente podem precisar de metotrexato. Contudo, não há estudos sobre essa terapia na síndrome de Sjögren.

## com vasculite

## 1a

**corticosteroides****Opções primárias**

» **prednisolona**: 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia inicialmente, depois reduzir a dose gradualmente em um período de 2-3 semanas

» A manifestação mais comum da vasculite é a erupção cutânea, geralmente uma púrpura palpável. A maioria dos pacientes apresenta apenas um único episódio de vasculite cutânea

## Em curso

ao longo da vida. O tratamento é um ciclo curto de corticosteroides.[84]

## 2a imunoglobulina intravenosa

## Opções primárias

» imunoglobulina humana normal: 0.4 g/kg/dia por via intravenosa por 5 dias

» O tratamento com imunoglobulina intravenosa em casos mais graves/resistentes pode ser efetivo, mas a experiência terapêutica na vasculite é limitada.[84]

## com acidose tubular renal

## 1a reposição de potássio e álcalis

» Alguns poucos pacientes podem apresentar manifestações graves de acidose tubular renal proximal (ATR<sub>p</sub>), até mesmo com hipocalemia profunda. Deve-se instituir a terapia habitual para acidose tubular renal (ATR) do tipo 2 de qualquer etiologia. A terapia inclui reposição de potássio e álcali por via oral.

## com neuropatia

## 1a imunoglobulina intravenosa

## Opções primárias

» imunoglobulina humana normal: 0.4 g/kg/dia por via intravenosa por 5 dias

» Uma minoria significativa de pacientes apresenta uma neuropatia sensorial periférica. Às vezes, a neuropatia é tão grave que prejudica a marcha. Em vários relatos de casos e em uma série pequena de casos a administração de imunoglobulina intravenosa foi efetiva.[86] [87] [88]



## Novidades

### Bromexina

Há poucos dados publicados com relação aos benefícios orais exatos deste tratamento. Resultados de um estudo com animais sugerem que esse medicamento não altera significativamente a intensidade ou o desenvolvimento de doenças similares à síndrome de Sjögren.[\[89\]](#) [\[90\]](#)

### Pastilhas de interleucina (IL)-2

Melhoram os sintomas de xerostomia e os resultados da biópsia das glândulas salivares.

### Anticorpos monoclonais anti-CD20 e anti-CD22

Há novos agentes biológicos sendo investigados cujo alvo são as células B na síndrome de Sjögren. Agentes antifator de necrose tumoral alfa, que mostraram eficácia na artrite reumatoide, não apresentam nenhum benefício na síndrome de Sjögren.[\[91\]](#)

### Irrigação das glândulas salivares com corticosteroide

Pode ser útil clinicamente por elevar o grau de fluxo salivar, sobretudo em pacientes no estágio inicial da doença.[\[92\]](#) Deve ser realizada por um especialista e em centros de pesquisa.

### Irrigação das glândulas lacrimais com corticosteroide

Também está sendo investigado; requer encaminhamento oftalmológico.

### Corticosteroides tópicos

Colírios contendo butirato de clobetasona em baixa dose (0.1%) parecem ser seguros e eficazes no tratamento do olho seco relacionado à síndrome de Sjögren.[\[93\]](#)

### Soros autólogos

Os soros autólogos podem melhorar os sintomas de olho seco relatados pelos pacientes em pessoas com ou sem a síndrome de Sjögren em comparação com soluções de lágrima artificial.[\[94\]](#) Entretanto, os benefícios são inconsistentes e os soros autólogos não apresentaram efeito ao usar outras medidas clínicas objetivas. Um pequeno estudo sugere que a diluição do soro autólogo com hialuronato de sódio pode aumentar a duração e o efeito na superfície ocular de pacientes com a síndrome de Sjögren.[\[95\]](#)

### Acupuntura para olho seco

Uma metanálise sugere que a acupuntura melhora as medidas clínicas da função lacrimal em comparação com soluções de lágrima artificial em pessoas com ou sem a síndrome de Sjögren.[\[96\]](#) Diferenças significativas foram aparentes em períodos de tratamentos entre 3 semanas e 3 meses; no entanto, as melhoras foram inconsistentes durante os períodos de acompanhamento.

### Bombas lacrimais

O uso de bombas lacrimais cirúrgicas está sendo investigado.

## Recomendações

### Monitoramento

O monitoramento e o planejamento de um tratamento com vistas às complicações são aspectos importantes do cuidado contínuo. Estas podem incluir ulceração da córnea e infecção secundária, cáries dentais aceleradas, fratura/perda de dentes e candidíase oral.

O controle também inclui monitoramento e tratamento de manifestações sistêmicas/complicações extraglandulares como anemia, acidose tubular renal, pneumonite, neuropatia autonômica ou periférica e linfoma maligno.

A biópsia de uma glândula salivar aumentada ou linfonodo pode ser necessária em casos em que há um aumento unilateral persistente.

Os indivíduos infectados com a variante hiperplásica da Candida devem realizar uma biópsia da lesão bucal devido ao risco de transformação maligna.

### Instruções ao paciente

- Uso de lágrimas e saliva artificiais para aliviar a secura dos olhos e boca. Trata-se de medidas importantes não apenas para o conforto, mas também para evitar complicações graves, incluindo infecções oculares e bucais, deterioração dental grave, distúrbios do sono, dificuldades com deglutição, paladar e para falar por longos períodos.
- Evitar anticolinérgicos, anti-histamínicos e diuréticos, pois podem exacerbar a secura nos olhos.
- Deve-se limitar o uso de lágrimas artificiais com conservantes ao máximo de 4 vezes ao dia para evitar a exposição excessiva aos conservantes. Considerar a mudança para um produto sem conservantes.
- Evitar o uso noturno de prótese dentária para ajudar a prevenir a infecção por cândida. Limpar as próteses dentárias com clorexidina. O cuidado bucal preventivo e o uso de pastas de dente com fluoreto são importantes.
- Usar óculos de proteção para manter um ambiente úmido ao redor dos olhos.
- Interromper a leitura regularmente.
- Minimizar a perda hídrica cutânea mediante o uso de umidificadores de ambiente, cremes hidratantes e vaselina nos lábios para evitar rachaduras e secura.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>efeitos colaterais colinérgicos de medicamentos</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Podem incluir sudorese, dor abdominal leve, cefaleia, náuseas e desconforto gastrointestinal, polaciúria, calafrios e sintomas de gripe (influenza), rinite, rubor, lacrimejamento aumentado e palpitações.[89]		
Apesar da frequência desses efeitos colaterais, eles raramente parecem restringir a adesão terapêutica ou a terapia do paciente.[97]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>linfoma</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>O risco é quarenta vezes maior que o da população em geral. A maioria dos linfomas foram neoplasias de células B de zona marginal, que surgiram em diversos locais nodais e extranodais.[9] Os preditores do desenvolvimento de linfoma incluem: estimulação antigênica crônica por exoantígenos ou autoantígenos; eventos oncogênicos moleculares como instabilidade de microssatélite, perda do controle do ciclo de células B e superprodução forçada de estimuladores biológicos de células B específicas; presença de púrpura palpável, C4 baixo e crioglobulinemia monoclonal mista.[98]</p> <p>Recomenda-se a pulsoterapia com ciclofosfamida em vez de administração diária, dada a alta frequência de linfoma na síndrome de Sjögren.[99]</p>		
<b>linfoma associado à mucosa</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Apresenta-se como uma massa aumentada, diagnosticado por biópsia. A maioria sem risco de vida.</p> <p>O linfoma de tecido linfóide associado à mucosa (MALT) é cerca de 80 vezes mais comum entre os pacientes com síndrome de Sjögren que na mesma população sem a doença. Tais linfomas são tratados de maneira eficaz com baixas doses de metotrexato oral e raramente implicam em risco de vida. Na ausência de uma causa conhecida para essa complicação grave/fatal, o uso de metotrexato ou mesmo de antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) para reduzir a hiperativação de células B autorreativas, quando presentes, pode ser um tratamento preventivo para a linfoproliferação. Contudo, isso em teoria poderia favorecer outros tipos de linfoproliferação que não apresentam qualquer característica comum com os linfomas associados à síndrome de Sjögren (SS).[100]</p>		
<b>efeitos colaterais de corticosteroides</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>É possível a ocorrência de osteoporose, diabetes, efeitos cardiovasculares e perturbação de humor.</p> <p>Os pacientes com síndrome de Sjögren têm mais problemas envolvendo os efeitos colaterais de corticosteroides que os pacientes com lúpus. Há aceleração da doença periodontal e da candidíase oral.[9]</p> <p>Metotrexato, azatioprina ou hidroxicloroquina são usados para reduzir gradativamente a dose dos corticosteroides.[9]</p>		
<b>blefarite</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Inflamação das glândulas sebáceas meibomianas na pálpebra, resultante da secura dos olhos. O tratamento consiste na limpeza das pálpebras, uso de compressas mornas e antibioticoterapia.[11]</p>		
<b>cárie dentária, fratura de dente</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Resultado de um fluxo salivar diminuído, o qual permite a proliferação de bactérias cariogênicas na boca.</p> <p>Uma boa higiene bucal e o uso de fluoretos são medidas preventivas importantes.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>exacerbação de olhos secos e visão turva</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>A exposição frequente aos conservantes das lágrimas artificiais causa problemas de toxicidade na superfície ocular e remoção da camada mucosa. O uso de inserções de metilcelulose e pomadas lubrificantes podem causar visão turva.[11]</p> <p>As lágrimas artificiais com conservantes podem ser usadas no máximo 4 vezes ao dia. Lágrimas artificiais sem conservantes são de uso livre.</p> <p>Deve-se reservar para uso noturno as inserções de metilcelulose e pomadas lubrificantes.</p>		
<b>candidíase oral</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Tratamento antifúngico tópico seguido de agentes antifúngicos sistêmicos (para episódios recorrentes ou persistentes).</p> <p>Deve-se desencorajar o uso noturno da prótese dentária para evitar a candidíase. As próteses dentárias devem ser limpas com clorexidina.</p> <p>Os indivíduos infectados com a variante hiperplásica da Candida devem realizar uma biópsia da lesão bucal devido ao risco de transformação maligna.</p>		
<b>disfunção autonômica incluindo irritabilidade da bexiga</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Pode ocorrer polineuropatia sensorio-motora simétrica, neuropatia sensorial simétrica, neuropatia autonômica e neuropatia craniana.</p>		
<b>Fenômeno de Raynaud</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Cerca de 30% dos pacientes apresentam ambos.</p> <p>Educar os pacientes para a prevenção de ulcerações digitais induzidas pelo frio, uso de luvas, aquecedores para as mãos e manutenção da temperatura corporal central.</p> <p>Às vezes, a terapia medicamentosa é usada: por exemplo, pomada de nitroglicerina tópica ou vasodilatadores sistêmicos, como a classe de anti-hipertensivos bloqueadores de canais de cálcio, com cuidado para evitar a hipotensão postural, à qual os pacientes com síndrome de Sjögren são suscetíveis.</p>		
<b>anemia de doença crônica</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A anemia de doença crônica pode ocorrer e piorar a fadiga; é indicado um monitoramento de rotina da hemoglobina (Hb).</p>		
<b>ulceração da córnea ou infecção secundária</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Complicações dos olhos secos.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>doença neurológica</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Embora seja controverso, as evidências sugerem que os pacientes com síndrome de Sjögren podem apresentar manifestações do sistema nervoso central semelhantes às da esclerose múltipla. Essa semelhança inclui a doença clínica e a aparência em estudos de imagem do cérebro, como a ressonância nuclear magnética (RNM). A neuromielite óptica (NMO), ou síndrome de Devic, e a síndrome de Sjögren estão relacionadas. Por muito tempo foi considerada uma variação da esclerose múltipla e dados recentes revelam que pacientes com NMO possuem autoanticorpos ligados a aquaporina-4 no soro. Esses pacientes apresentam infiltrados linfocíticos nas glândulas salivares. Os pacientes com síndrome de Sjögren com neurite óptica ou mielite transversa apresentam anticorpos antiaquaporina-4 no soro.</p>		
<b>fibrose pulmonar</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Bronquiectasia e pneumonia intersticial linfóide, frequentemente associadas com cistos de parede fina, estão associadas com a síndrome de Sjögren.<sup>[101]</sup></p> <p>Os tratamentos possuem eficácia limitada.</p> <p>Manifestações extraglandulares graves da síndrome de Sjögren precisam ser tratadas com esquemas que frequentemente incluem corticosteroides.</p> <p>Metotrexato, azatioprina ou hidroxiquina são usados para reduzir gradativamente a dependência e diminuir os efeitos colaterais dos corticosteroides.<sup>[9]</sup></p>		

## Prognóstico

É importante explicar os sintomas ao paciente e tranquilizá-lo quanto à expectativa de vida que, geralmente, não é reduzida.

## Diretrizes de diagnóstico

### América do Norte

#### Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjogren disease

**Publicado por:** Sjogren's Syndrome Foundation

**Última publicação em:**  
2015

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's syndrome

**Publicado por:** British Society for Rheumatology

**Última publicação em:**  
2017

### América do Norte

#### Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjogren disease

**Publicado por:** Sjogren's Syndrome Foundation

**Última publicação em:**  
2015

## Artigos principais

- Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Sep;9(9):544-56.
- Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005 Jul 23-29;366(9482):321-31.
- Haugen AJ, Peen E, Hulten B, et al. Estimation of the prevalence of primary Sjogren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordland Health Study. *Scand J Rheumatol*. 2008 Jan-Feb;37(1):30-4.
- Harris VM, Sharma R, Cavett J, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) is in excess among men with Sjogren's syndrome. *Clin Immunol*. 2016 Jul;168:25-29. [Texto completo](#)
- Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjogren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 May;2(5):252-61.
- Venables PJ. Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Jun;18(3):313-29.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):554-8. [Texto completo](#)
- Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al; Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010 Mar;149(3):405-15.
- Hernández-Molina G, Avila-Casado C, Nuñez-Alvarez C, et al. Utility of the American-European Consensus Group and American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjogren's syndrome in patients with systemic autoimmune diseases in the clinical setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):441-8.
- Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18;160(4):233-42.

## Referências

1. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Sep;9(9):544-56.
2. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjogren's syndrome, an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Mar;1098:15-21.
3. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, et al. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2006 Nov;33(11):2227-34.



4. Steinberg AD, Talal N. The coexistence of Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1971 Jan;74(1):55-61.
5. Moutsopoulos HM, Webber BL, Vlagopoulos TP, et al. Differences in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1979 May;66(5):733-6.
6. Foster H, Fay A, Kelly C, et al. Thyroid disease and other autoimmune phenomena in a family study of primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993 Jan;32(1):36-40.
7. Alarcon-Segovia D, Ibanez G, Hernandez-Ortiz J, et al. Sjogren's syndrome in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med.* 1974 Jul;57(1):78-85.
8. Manthorpe R, Manthorpe T. Primary Sjogren's syndrome - epidemiology and prognosis. *Akt Rheumatol.* 2005;30:27-31.
9. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet.* 2005 Jul 23-29;366(9482):321-31.
10. Kabasakal Y, Kitapciglu G, Turk T, et al. The prevalence of Sjogren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol.* 2006 Sep-Oct;35(5):379-83.
11. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004 Jun 28;164(12):1275-84. [Texto completo](#)
12. Haugen AJ, Peen E, Hulten B, et al. Estimation of the prevalence of primary Sjogren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordland Health Study. *Scand J Rheumatol.* 2008 Jan-Feb;37(1):30-4.
13. Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med.* 1999 Jun 28;159(12):1359-63. [Texto completo](#)
14. Scofield RH, Kurien BT, Reichlin M. Immunologically restricted and inhibitory anti-Ro in monozygotic twins. *Lupus.* 1997;6(4):395-8.
15. Bolstad AI, Haga HJ, Wassmuth R, et al. Monozygotic twins with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2000 Sep;27(9):2264-6.
16. Nordmark G, Alm GV, Ronnblom L. Mechanisms of disease: primary Sjogren's syndrome and the type I interferon system. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006 May;2(5):262-9.
17. Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, et al. In primary Sjogren's syndrome, HLA class II is associated exclusively with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2240-5.
18. Scofield RH. Genetics of systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Sep;21(5):448-53.
19. Nagata Y, Inoue H, Yamada K, et al. Activation of Epstein-Barr virus by saliva from Sjogren's syndrome patients. *Immunology.* 2004 Feb;111(2):223-9. [Texto completo](#)

20. Nakamura H, Kawakami A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *Transl Res*. 2006 Dec;148(6):281-8.
21. Scheinfeld N. Sjogren syndrome and systemic lupus erythematosus are distinct conditions. *Dermatol Online J*. 2006 Jan 27;12(1):4. [Texto completo](#)
22. Hammi AR, Al-Hashimi IH, Nunn ME, et al. Assessment of SS-A and SS-B in parotid saliva of patients with Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2005 Apr;34(4):198-203.
23. Miller AV, Ranatunga SK, Francis ML, et al. Sjogren syndrome. August 2016. [internet publication]. [Texto completo](#)
24. Lemp MA. Dry eye (keratoconjunctivitis sicca), rheumatoid arthritis, and Sjogren's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2005 Nov;140(5):898-9.
25. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001 Sep;2(9):777-80.
26. Ackerman LS. Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch Dermatol*. 2006 Mar;142(3):371-6.
27. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol*. 2003 Nov;30(11):2413-9.
28. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjogren's syndrome. *Eur J Oral Sci*. 2005 Apr;113(2):101-13.
29. Liu K, Kurien BT, Zimmerman SL, et al. X chromosome dose and sex bias in autoimmune diseases: increased prevalence of 47,XXX in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1290-1300. [Texto completo](#)
30. Harris VM, Sharma R, Cavett J, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) is in excess among men with Sjogren's syndrome. *Clin Immunol*. 2016 Jul;168:25-29. [Texto completo](#)
31. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjogren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 May;2(5):252-61.
32. Cimaz R, Casadei A, Rose C, et al. Primary Sjogren's syndrome paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr*. 2003 Oct;162(10):661-5.
33. Venables PJ. Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Jun;18(3):313-29.
34. Fox PC, Brennan M, Pillemer S, et al. Sjogren's syndrome: a model for dental care in the 21st century. *J Am Dent Assoc*. 1998 Jun;129(6):719-28.
35. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al; Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):475-87. [Texto completo](#)

36. Scofield AK, Radfar L, Ice JA, et al. Relation of sensory peripheral neuropathy in Sjogren syndrome to anti-Ro/SSA. *J Clin Rheumatol*. 2012 Sep;18(6):290-3.
37. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Peripheral neuropathies in Sjogren syndrome: a new reappraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jul;82(7):798-802.
38. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 2012 Sep;39(3):234-9.
39. Napeñas JJ, Rouleau TS. Oral complications of Sjogren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014 Feb;26(1):55-62.
40. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghighat N, et al. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2001 Jan;30(1):1-6.
41. Soto-Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjogren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Arch Med Res*. 2002 Mar-Apr;33(2):95-106.
42. Klasser GD, Balasubramaniam R, Epstein J. Topical review-connective tissue diseases: orofacial manifestations including pain. *J Orofac Pain*. 2007 Summer;21(3):171-84.
43. Chung WS, Lin CL, Sung FC, et al. Increased risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in Sjogren syndrome: a nationwide cohort study. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):909-15.
44. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):554-8. [Texto completo](#)
45. Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, et al. Salivary gland biopsy: a comprehensive review of techniques and related complications. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Nov;49(11):2117-21.
46. Jonsson MV, Baldini C. Major salivary gland ultrasonography in the diagnosis of Sjogren's syndrome - a place in the diagnostic criteria? *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Aug;42(3):501-17.
47. Zhang X, Zhang S, He J, et al. Ultrasonographic evaluation of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome: comparison of two scoring systems. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1680-7. [Texto completo](#)
48. Luciano N, Baldini C, Tarantini G, et al. Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjogren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2198-204.
49. Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, et al. Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1977-83. [Texto completo](#)
50. Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, et al. Fatigue in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1998 May;57(5):291-5. [Texto completo](#)

51. Gudbjornsson B, Broman JE, Hetta J, et al. Sleep disturbances in patients with primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993 Dec;32(12):1072-6.
52. Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, et al. Physical capacity in women with primary Sjogren's syndrome: a controlled study. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct 15;49(5):681-8.
53. Newbrun E. Current treatment modalities of oral problems of patients with Sjogren's syndrome: caries prevention. *Adv Dent Res*. 1996 Apr;10(1):29-34.
54. Pedersen AM, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *BMC Clin Pathol*. 2005 Mar 1;5(1):4. [Texto completo](#)
55. Tucci M, Quatraro C, Silvestris F. Sjogren's syndrome: an autoimmune disorder with otolaryngological involvement. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005 Jun;25(3):139-44. [Texto completo](#)
56. Segerberg-Kontinen M, Kontinen YT, Bergroth V. Focus score in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:47-51.
57. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al; Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010 Mar;149(3):405-15.
58. Daniels TE, Benn DK. Is sialography effective in diagnosing the salivary component of Sjogren's syndrome? *Adv Dent Res*. 1996 Apr;10(1):25-8.
59. Nicholson DA. Contrast media in sialography: a comparison of Lipiodol Ultra Fluid and Urografin 290. *Clin Radiol* 1990 Dec;42(6):423-6.
60. Hernández-Molina G, Avila-Casado C, Nuñez-Alvarez C, et al. Utility of the American-European Consensus Group and American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjogren's syndrome in patients with systemic autoimmune diseases in the clinical setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):441-8.
61. Shiboski S, Shiboski C; EULAR Sjogren's Syndrome Classification Criteria Working Group. Proposed ACR-EULAR classification criteria for Sjogren's syndrome: development and validation. Abstract S1.1. 13th International Symposium on Sjogren's Syndrome, May 2015; Bergen, Norway. [internet publication]. [Texto completo](#)
62. Shiboski CH. New ACR-EULAR Sjogren's syndrome classification criteria and updates. Abstract. American College of Rheumatology National Meeting, September 2015; San Francisco, CA.
63. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010 Jul 28;304(4):452-60. [Texto completo](#)
64. Kalk WW, Mansour K, Vissink A, et al. Oral and ocular manifestations in Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):924-30.

65. Samarkos M, Moutsopoulos HM. Recent advances in the management of ocular complications of Sjogren's syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005 Jul;5(4):327-32.
66. Jacobi C, Cursiefen C. Ophthalmological complications in Sjogren's syndrome [in German]. *Z Rheumatol.* 2010 Feb;69(1):32-40.
67. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Punctal occlusion in Sjogren's syndrome needs clarification. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:752.
68. Zandbelt MM, van den Hoogen FH, de Wilde PC, et al. Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2001 May;60(5):511-3.
69. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjogren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007 Jun;32(3):284-91.
70. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Immunosuppression and immunomodulation in Sjogren's syndrome - what is the evidence? Does it relieve the sicca symptoms? *Aktuelle Rheumatologie.* 2005;30:66-70.
71. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1993 Mar-Apr;11(2):149-56.
72. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, et al. Treatment of Sjogren's syndrome-associated dry eye: an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2011 Jul;118(7):1242-52.
73. Gündüz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1994 Aug;72(4):438-42.
74. Fan WS, Hung HL, Liao HP, et al. Topical cyclosporine therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren's syndrome. *Tzu Chi Med J.* 2003;15:85-89.
75. Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK, et al. Cyclosporin A therapy in patients with primary Sjogren's syndrome: results at one year. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:246-9.
76. Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, et al. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjogren's syndrome: a double blind study. *Ann Rheum Dis.* 1986 Sep;45(9):732-5. [Texto completo](#)
77. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, et al. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996 Sep-Oct;14(5):555-8.
78. Boumba D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Cytokine mRNA expression in the labial salivary gland tissues from patients with primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1995 Apr;34(4):326-33.
79. Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjogren's syndrome: current and prospective therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Apr;37(5):273-92.
80. Touma Z, Sayad J, Arayssi T. Successful treatment of Sjogren's syndrome with rituximab. *Scand J Rheumatol.* 2006 Jul-Aug;35(4):323-5.

81. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18;160(4):233-42.
82. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 16;312(3):249-58. [Texto completo](#)
83. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Anti-malarials in Sjogren's syndrome - the Greek experience. *Lupus*. 1996;5(suppl 1):28S-30S.
84. Scofield RH. Vasculitis in Sjogren's Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Dec;13(6):482-8.
85. Doyle MK. Vasculitis associated with connective tissue disorders. *Curr Rheumatol Rep*. 2006 Aug;8(4):312-6.
86. Wakasugi D, Kato T, Gono T, et al. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2009;19(4):437-40.
87. Rist S, Sellam J, Hachulla E, et al. Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome: a national multicentric retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Sep;63(9):1339-44.
88. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *J Neurol Sci*. 2009 Apr 15;279(1-2):57-61.
89. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Jan;97(1):28-46.
90. Prause JU, Frost-Larsen K, Hoj L, et al. Lacrimal and salivary secretion in Sjogren's syndrome: the effect of systemic treatment with bromhexine. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1984 Jun;62(3):489-97.
91. O'Neill ID, Scully C. Biologics in oral medicine: Sjogren syndrome. *Oral Dis*. 2013 Mar;19(2):121-7.
92. Izumi M, Eguchi K, Nakamura H, et al. Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1998 Aug;57(8):464-9. [Texto completo](#)
93. Aragona P, Spinella R, Rania L, et al. Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjogren syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2013 May-Jun;23(3):368-76.
94. Pan Q, Angelina A, Marrone M, et al. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(2):CD009327. [Texto completo](#)
95. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, et al. Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2014 Feb;92(1):e22-9. [Texto completo](#)

96. Ba J, Wu Y, Li Y, et al. Updated meta-analysis of acupuncture for treating dry eye. *Med Acupuncture*. 2013;25:317-327.
97. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al; P92-01 Study Group. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 25;159(2):174-81. [Texto completo](#)
98. Voulgarelis M, Skopouli FN. Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjogren's syndrome patients. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007 Jun;32(3):265-74.
99. Fox RI. Sjogren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000 Sep;9(9):2007-16.
100. Mariette X. Lymphomas complicating Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection may share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):1007-10. [Texto completo](#)
101. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging*. 2009 Nov;24(4):299-309.



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Biji T. Kurien, PhD**

Associate Professor of Research

Section of Endocrinology and Diabetes, Department of Medicine, University of Oklahoma Health Sciences Center, Affiliate, Arthritis and Clinical Immunology Research Program, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK

DIVULGAÇÕES: BTK declares that he has no competing interests.

---

**R. Hal Scofield, MD**

Professor and Director of Fellowship Program

Section of Endocrinology and Diabetes, Department of Medicine, University of Oklahoma Health Sciences Center, Member of Arthritis and Clinical Immunology Research Program, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK

DIVULGAÇÕES: RHS has been a paid consultant for UCB in regards to Sjogren's and he has received honorarium for speaking on Sjogren's at Lily. Both instances included travel expenses.

### // Colegas revisores:

---

**Maureen Rischmueller, MD**

Head of Unit

Queen Elizabeth Hospital, Woodville South, South Australia, Australia

DIVULGAÇÕES: MR declares that she has no competing interests.

---

**Alan Baer, MD**

Associate Professor of Medicine

Johns Hopkins University, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: AB declares that he has no competing interests.