

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES

TIAGO PRATES BARROS

**AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO RENAL NA SÍNDROME
DE SJÖGREN PRIMÁRIA**

VITÓRIA

2018

TIAGO PRATES BARROS

**AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO RENAL NA SÍNDROME
DE SJÖGREN PRIMÁRIA**

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. Weverton Machado Luchi

VITÓRIA

2018

TIAGO PRATES BARROS

**AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO RENAL NA SÍNDROME
DE SJÖGREN PRIMÁRIA**

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Nefrologia.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Weverton Machado Luchi, Médico e Professor de Nefrologia da UFES

Orientador

Dra. Érica Vieira Serrano, Mestrado em Saúde Coletiva, Médica Reumatologista do HUCAM/UFES

Prof. Dr. Roberto Savio Silva Santos, Médico e Professor de Nefrologia da UFES

Prof. Dra. Valéria Valim Cristo, Médica e Professora de Reumatologia da UFES

Dedico a minha mãe Denise pelo amor e incentivo, a minha avó Maria Onir pela inabalável fé na minha vitória e ao meu padrinho Valdir pelos conselhos diários e companhia valiosa.

AGRADECIMENTOS

A Deus por sua infinita bondade e iluminação.

A minha mãe Denise, avó Maria Onir e padrinho Valdir que sempre foram os pilares do que sou como pessoa e profissional.

RESUMO

Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune caracterizada por infiltrado linfocítico das glândulas exócrinas, clinicamente expressa pela chamada síndrome sicca. Contudo, trata-se de uma doença sistêmica, com amplo espectro de acometimento dos órgãos e tecidos, como cutâneo, articular, pulmonar, renal e neurológico. Apesar dos avanços alcançados desde sua primeira descrição em 1930, diversos aspectos referentes à padronização diagnóstica, etiologia e tratamento ainda são controversos, e extrapolados de outras doenças reumatológicas. No Brasil, os estudos epidemiológicos referentes as manifestações sistêmicas são escassos, em especial, no que diz respeito ao acometimento renal, que segundo dados internacionais pode chegar a 30% dos casos de SS. As alterações renais envolvem distúrbios tubulares e/ou glomerulares, e haja vista a potencial evolução para Doença Renal Crônica, o screening para doenças renais é recomendado em todos pacientes com SS. Esta monografia tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica centrada nas diversas formas de envolvimento renal na SS, enfatizando a propedêutica necessária ao diagnóstico e os tratamentos propostos, baseado nas principais recomendações da literatura. Além disso, detalharemos as características clínico-laboratoriais dos casos seguidos no ambulatório de nefrologia do HUCAM. A partir desse estudo, será proposto um protocolo de investigação do acometimento renal na amostra de pacientes portadores de SS primária atendidos no ambulatório de reumatologia desta instituição. O propósito é identificar as características epidemiológicas, clínico-laboratoriais e anatomopatológicas das manifestações renais nessa população, assim como reconhecer a evolução das doenças renais com as terapêuticas adotadas, de modo a contribuir para o melhor entendimento desse assunto, ainda pouco explorado e subdiagnosticado.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren; Acidose Tubular Distal; Nefrite túbulo-intersticial; Hipopotassemia.

ABSTRACT

Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltrate of the exocrine glands, clinically expressed by the so-called sicca syndrome. However, it is a systemic disease, with a wide spectrum of involvement of the organs and tissues, such as cutaneous, articular, pulmonary, renal and neurological. Despite the advances made since its first description in 1930, several aspects regarding diagnostic standardization, etiology and treatment are still controversial, and extrapolated from other rheumatological diseases. In Brazil, epidemiological studies related to systemic manifestations are scarce, especially with respect to renal involvement, however, according to international data can reach 30% of SS cases. Renal changes involve tubular and/or glomerular disorders, and given the potential evolution to Chronic Kidney Disease, screening for renal disease is recommended in all SS patients. This monograph aims to make a bibliographic review focusing on the different forms of renal involvement in the SS, emphasizing the propaedeutic for the diagnosis and the proposed treatments, based on the main recommendations of the literature. In addition, we will detail the clinical and laboratory characteristics of the cases followed at HUCAM nephrology outpatient clinic. From this study, a protocol will be proposed for investigation of renal involvement in the sample of patients with primary SS attended at the rheumatology outpatient clinic of this institution. The purpose is to identify the epidemiological, clinical-laboratory and pathological characteristics of renal manifestations in this population, as well as to recognize the evolution of renal diseases with the therapeutics adopted, in order to contribute to a better understanding of this subject, still under explored and underdiagnosed.

Keywords: Sjögren's Syndrome; Distal Tubular Acidosis; Tubulointerstitial nephritis; Hypokalemia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Patogênese da Síndrome de Sjögren: potencial papel da epitelite autoimune	27
Figura 2 – Fisiopatologia das manifestações renais na Síndrome de Sjögren Primária	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais estudos sobre incidência, prevalência e relação entre sexos na SJP.....	20
Tabela 2 - Consenso atual da ACR/EULAR para diagnóstico de SJP.....	32
Tabela 3 - Domínio Renal do ESSDAI.....	45
Tabela 4 – Características clínicas, laboratoriais e anatomopatológicas dos casos seguidos no ambulatório de nefrologia do HUCAM.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	Academia Americana de Reumatologia
ACTH	Hormônio Corticotrófico
ANAs	Anticorpos Anti-Nuclear
AR	Artrite Reumatóide
ATR	Acidose Tubular Renal
BAFF	Fator de Ativação da Célula B
Blk	Linfócito B Quinase
CCL11	Quimiocina Ligante 11
Cl ⁻	Cloro
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRH	Hormônio Liberador de Cortitrofina
C-X-C Motif	Quimiocina
CXCL13	Quimiocina Ligante 13
CXCR5	Quimiocina Receptor 5
DLM	Doença de Lesão Mínima
DRC	Doença Renal crônica
EAS	Elementos Anormais e Sedimentos
EBF1	Fator 1 Precoce de Célula B
ENaC	Canal Epitelial de Sódio
ESSDAI	EULAR Sjögren´s syndrome disease activity index
EULAR	Liga Europeia contra o Reumatismo
FAN	Fator Antinuclear

FR	Fator Reumatoide
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
GM	Glomerulonefrite Membranosa
GNMP	Glomerulonefrite Membranoproliferativa
GTF2I	Fator 2I de Transcrição Geral
H ⁺	Hidrogênio
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
HCV	Hepatite Crônica por vírus C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV 1	Vírus da Imunodeficiência Humana 1
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HTLV-1	Vírus Linfotrópico De Células T 1
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
IFN	Interferon
IL12A	Interleucina 12 A
IRF5	Fator de Regulação 5 do IFN
K ⁺	Potássio
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LH	Hormônio Luteinizante
LRA	Lesão Renal Aguda
LTA	Linfotoxina Gene A
MALT	Linfomas de Tecido Linfoide Associado a Mucosa
Mg ²⁺	Magnésio
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade

NCR3	Citotoxicidade Natural Ativador Receptor 3
NF-kB	Fator Nuclear Kappa B
NH ₄ Cl	Cloreto de Amônio
NTI	Nefrite Tubulointersticial
Ox40L/TNFSF4	Ligante Ox40/ Fator de Necrose Tumoral Superfamília 4
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SJP	Síndrome de Sjögren Primária
SS	Síndrome de Sjögren
STAT-4	Sinal de Transdução e Ativação da Transcrição 4
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
Th1	Células T Helper 1
TLR	Receptor Toll-Like
TLR3	Receptor Toll-Like 3
TNFAIP3	Fator de Necrose Tumoral Alfa Induzido Proteína 3
TNIP1	TNFAIP3 Proteína 1 de Interação
USG	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	15
2 OBJETIVO.....	17
3 MATERIAIS E MÉTODO.....	18
4 SÍNDROME DE SJÖGREN.....	19
4.1 EPIDEMIOLOGIA.....	19
4.2 DEFINIÇÃO.....	22
4.3 ETIOLOGIA E IMUNOPATOLOGIA.....	22
4.3.1 Fatores Ambientais.....	22
4.3.2 Fatores Genéticos.....	23
4.3.3 A Teoria da Epitelite Autoimune.....	25
4.4 DIAGNÓSTICO.....	28
4.4.1 Exames Complementares.....	28
4.4.2 Critérios diagnóstico.....	31
4.5 QUADRO CLÍNICO.....	32
4.5.1 Sintomas Gerais e Glandulares.....	32
4.5.2 Manifestações sistêmicas.....	33
5 ACOMETIMENTO RENAL NA SÍNDROME DE SJÖGREN.....	37
5.1 LESÃO TUBULAR.....	38
5.2 LESÃO GLOMERULAR.....	42
5.3 MANEJO CLÍNICO.....	43
5.3.1 Tratamento da Nefrite Tubulointersticial.....	46
5.3.2 Tratamento das Glomerulopatias.....	48

6 CASOS CLÍNICOS	50
6.1 CASO 1.....	50
6.2 CASO CLÍNICO 2.....	51
6.3 CASO CLÍNICO 3.....	51
6.4 CASO CLÍNICO 4.....	52
6.5 DISCUSSÃO.....	53
7 CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS	58
APÊNDICES	64

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O termo Sjögren refere-se ao sobrenome do oftalmologista sueco Henrik Sjögren (1889-1986), o primeiro a identificar e correlacionar a tríade ceratoconjuntivite sicca, xerostomia e artrite, e descrever os achados histopatológicos, em 19 pacientes do sexo feminino como parte de uma doença única, como publicado em sua tese de doutorado em 1933. Trata-se de uma doença autoimune inflamatória crônica que afeta, principalmente, as glândulas salivares e lacrimais, porém pode apresentar um amplo acometimento sistêmico. É a segunda doença autoimune inflamatória sistêmica mais comum, atrás apenas da artrite reumatoide, e sua etiologia ainda não foi completamente elucidada (GHAFOOR, M., 2012).

É classificada em forma primária, ou seja, não associada ou decorrente de outras patologias, ou secundária, quando concomitante a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica, cirrose biliar primária, tireoidites, dermatomiosite e polimiosite, além de outras associações como as hepatites virais. É estimado que afete de 1 a 2 milhões de pessoas somente nos Estados Unidos da América. Sua prevalência e incidência variam bastante na literatura em decorrência divergência metodológica adotada em cada estudo. O diagnóstico pode ser dificultado pela grande variedade de sinais e sintomas apresentados pelo paciente, muitas vezes inespecíficos, retardando o diagnóstico em anos (BRITO-ZÉRON e cols., 2016).

O envolvimento sistêmico, anteriormente considerado raro, ocorre em grande porção dos pacientes portadores de síndrome de Sjögren primária (SJP), alcançando até 70% em algumas casuísticas, em especial as manifestações articulares. A prevalência do envolvimento renal na SJP é ainda considerada baixa, menor que 10% dos casos. Contudo, em alguns estudos pode chegar a 30%. Assim, em decorrência dessa grande heterogeneidade dos estudos, é possível questionar se o quadro renal na SJP esta sendo subdiagnosticado. A principal forma de apresentação do acometimento renal é a nefrite tubulointersticial (NTI) com distúrbios de concentração da urina, acidose tubular renal (ATR), principalmente o tipo 1, e suas possíveis complicações como a nefrocalcinose e a nefrolitíase; além de outros transtornos tubulares. Adicionalmente, há também relatos de acometimento glomerular, sendo o mais

comum a glomerulonefrite membranoproliferativa associada à crioglobulinemia (BOTH e cols., 2017).

O rastreio precoce do acometimento renal torna-se imperativo, haja vista à apresentação da NTI ser em geral insidiosa e assintomática, em contraste às glomerulopatias. Dessa forma, muitos pacientes apresentam redução irreversível da taxa de filtração glomerular (TFG) na época do diagnóstico, evoluindo para doença renal crônica (DRC). Portanto, é de suma importância reconhecer essa manifestação extraglandular para que os pacientes sejam adequadamente avaliados, tratados e acompanhados, evitando a progressão da lesão renal e suas complicações.

2 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivos:

1. Fazer uma revisão da literatura da SJP, com ênfase no acometimento renal, incluindo o espectro de manifestações clínicas, a fisiopatologia, as alterações laboratoriais e histopatológicas, a propedêutica para o rastreio/diagnóstico, o tratamento e o prognóstico.
2. Descrever e discutir as características dos quatro casos de SJP com envolvimento renal que se encontram em seguimento no ambulatório de nefrologia do HUCAM.
3. Contribuir com a elaboração de um protocolo de rastreamento do acometimento renal para os pacientes atendidos no serviço de reumatologia portadores da síndrome em questão.

3 MATERIAIS E MÉTODO

Para a realização deste trabalho, foi realizada revisão de literatura científica, por meio da leitura e análise de artigos nacionais e internacionais relacionados ao tema discutido, coletados nas plataformas de dados portal CAPES, NCBI-Pubmed, Conchrane, Google acadêmico. Foram priorizadas as publicações mais atuais e de maior impacto na comunidade científica, nas línguas inglesa e portuguesa.

Também são descritos quatro casos de pacientes com SJP acompanhados no ambulatório de tubulopatias do serviço de nefrologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM).

4 SÍNDROME DE SJÖGREN

4.1 EPIDEMIOLOGIA

Incidência e prevalência são dois indicadores epidemiológicos de grande relevância para a saúde pública. O primeiro responsável por descrever o surgimento de novos casos por habitante em uma unidade de tempo e o segundo dimensiona o número de pacientes acometidos pela patologia. São baseados nesses dois dados que o governo e o sistema de saúde podem mensurar o impacto da doença na sociedade e programar os investimentos econômicos para prevenção, diagnóstico, tratamento de reabilitação.

Do ponto de vista das doenças reumatológicas, a síndrome de Sjögren (SS) é considerada uma doença relativamente comum. No entanto, há escassez de estudos epidemiológicos nacionais, e os dados existentes na literatura internacional são discordantes devido à ausência de consenso diagnóstico, inclusive, havendo uma variabilidade significativa dos percentuais encontrados numa mesma região geográfica conforme o método utilizado na avaliação.

Muitos critérios diagnósticos diferentes já foram utilizados, como os seguintes: Boston (1965); Japonês (1971); São Francisco (1975); Copenhague (1976); San Diego (1986); Grego (1986); Europeu (1993). Até recentemente, os critérios mais utilizados eram o do Consenso Americano-Europeu de 2002. Todavia, em 2012, novos critérios de classificação foram propostos pela *American College of Rheumatology* baseado nos dados da coorte *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliances*, acarretando uma heterogeneidade nos dados epidemiológicos conforme o método escolhido.

Como a maioria das doenças reumatológicas, a SJP tem predominância no sexo feminino em relação ao masculino, variando de 9:1 até 20:1 segundo alguns estudos. A população caucasiana é a mais afetada, pode acometer qualquer idade, mas o pico de incidência ocorre entre a quarta e quinta década de vida (RUCHIKA; SHAHANE, 2014).

Os estudos sobre a prevalência da SJP apresentam resultados com uma importante variabilidade, em geral de 0,04% a 4,8%, explicada em parte pelo uso de diferentes critérios diagnósticos. No Brasil, o primeiro estudo para analisar a prevalência da síndrome de Sjögren foi realizado em 2013 por Valim e cols. Trata-se de estudo transversal com 1.205 indivíduos randomizados, cujas idades variaram de 18 a 65 anos, residentes em Vitória, Espírito Santo. Dos 217 indivíduos com sintomas "sicca", 127 (58%) estavam disponíveis para exame. Nessa amostra, 61,7% eram mulheres e 46,8% usavam medicação. A síndrome "sicca" foi confirmada em 12% deles por pelo menos um exame (fluxo salivar ou teste de Schirmer I). Dois pacientes (0,17%) preencheram quatro critérios classificatórios americano-europeus (VALIM e cols., 2013).

Em recente metanálise que analisou 21 trabalhos, a incidência e a prevalência da SJP por 100.000 habitantes foi de 6,9 e 60,8, respectivamente (QIN e cols., 2014). A Tabela 1 resume os principais estudos que avaliaram a incidência e a prevalência da SJP ao redor do mundo.

Tabela 1 – Principais estudos sobre incidência, prevalência e relação entre sexos na SJP					
Autor/Ano/País	Critérios adotados	Número de pacientes	Razão aproximada Feminino/Masculino	Incidência (Casos por 100.000 habitantes)	Prevalência (Casos por 100.000 habitantes)
PILLEMER e cols./2001/EUA	Variável	108.145	13	3,9	Não relatado
PLESIVCNIK e cols./2004/Eslovênia	Europeu 1996	599.589	11	3,9	Não relatado
ALAMANOS e cols./2006/Grécia	Americano-Europeu 2002	488.435	20	5,3	92,8
GORANSSON e cols./2011/Dinamarca	Americano-Europeu 2002	852.342	14	Não avaliado	50
Eaton e cols./2011/Dinamarca	CID-10	5.472.032		Não avaliado	48
BOWMAN e cols./2004/Inglaterra	Americano-Europeu 2002	846	Não avaliado	Não avaliado	236,41
BIRLIK e cols./2009/Turquia	Americano-Europeu 2002	2.887	6/0	Não avaliado	207,83
ZHANG e cols./1995/China	São Diego	2.066	Não relatado	Não avaliado	338,82
Maciel e cols./2017/EUA	Variável	113.306	6		103
VALIM e cols./2013/Brasil (Vitória/ES)	Americano-Europeu 2002	1.205	Não relatado	Não avaliado	170
Metanálise/ QIN e cols./2014	-	9.987.371	10	6,9	60,8

Fonte: Adaptado de QIN e cols., 2014.

Através de questionários, como o *36-item Medical Outcome Survey*, têm-se demonstrado que a SJP contribui de forma significativa para redução na qualidade de vida dos pacientes, o que é esperado que tal fato resulte em maior ônus ao serviço de saúde em relação a população geral.

Um trabalho multicêntrico que envolveu 12 serviços no Reino Unido foi realizado para avaliar os custos diretos com os pacientes portadores de SJP. A amostra era composta por 135 pacientes portadoras de SJP, 104 pacientes portadoras de artrite reumatoide (AR) e 103 mulheres do grupo controle. Os custos com serviços de saúde foram contabilizados durante um ano. Gastos relacionados a consultas com especialistas foram maiores no grupo de SJP (\$1.773,00) comparados com o grupo controle (\$904,50) e AR (\$1.273,50). Custos de internações hospitalares (\$736,50 vs. \$216,00) e exames complementares (\$547,50 vs. \$243,00) de pacientes com SJP também foram superiores ao grupo controle. Os gastos médios anuais foram de \$3.282,00 na SJP e \$1.423,50 no grupo controle. O grupo AR teve maior custo (\$4.039,50) em decorrência do uso de medicações de alto custo como os modificadores de atividade da doença (CALLAGHAN e cols., 2007).

Em outro estudo do Reino Unido foi avaliado os custos indiretos com a SJP em comparação com pacientes portadores de AR e grupo controle por meio de aplicação do componente econômico modificado do questionário de avaliação de saúde de Stanford. Sendo assim, foi estimado as perdas de produção econômica em decorrência da doença, incluindo o trabalho e outras atividades como cuidar da casa e filhos. Usando um modelo conservador, os gastos anuais indiretos foram \$11.515,50 para SJP, \$15.666,00 para AR e \$1.338,00 para os controles. Quando utilizado o modelo que maximizava as estimativas o custo com SJP alcançava \$20.253,00 (BOWMAM e cols., 2010).

A mortalidade da SJP foi avaliada em metanálise recente, com um total de 7.888 pacientes com um acompanhamento médio de 9 anos. Houve 682 óbitos, em especial associado as doenças cardiovasculares, infecções, tumores sólidos e doenças linfoproliferativas. No entanto, não houve diferença em relação a população geral, não sendo possível diferenciar de processos inerentes ao envelhecimento. Entretanto, foram identificados fatores de mau prognóstico e maior mortalidade: idade avançada ao diagnóstico, sexo masculino, aumento de parótidas, cintilografia de parótidas

alteradas, acometimento extraglandular, vasculite, anti-La/anti-SSb positivo, hipocomplementemia e presença de crioglobulinas (SINGH, MATTESON, 2016). Em estudo da população húngara, a mortalidade da SJP foi de 10,36 a cada 1.000 por ano, sendo 10,49 no sexo feminino e 9,25 no sexo masculino. As causas foram semelhantes ao estudo descrito anteriormente (HORVATH e cols., 2014).

4.2 DEFINIÇÃO

A síndrome de Sjögren é uma doença crônica, autoimune, lentamente progressiva, caracterizada por infiltrado linfocítico das glândulas exócrinas, resultando em xerostomia e xerofthalmia. Aproximadamente um terço dos pacientes podem apresentar acometimento sistêmico (MOUTSOPOULOS, TZIOUFAS, 2012).

4.3 ETIOLOGIA E IMUNOPATOLOGIA

A patogênese assim como a etiologia não é totalmente compreendida, mas aparenta ser multifatorial. A SJP é considerada uma doença idiopática até o momento, mas diversos fatores ambientais já foram aventados como gatilho para o desenvolvimento do processo de ativação patológica do sistema imune.

4.3.1 Fatores ambientais

Infecções virais são consideradas potenciais desencadeadores, uma vez que as glândulas salivares são alvos de infecções latentes, e a resposta autoimune com a presença de anticorpos pode surgir décadas antes do aparecimento da SJP (JONSSON, 2013). Entre os vários candidatos, destacam-se os da família *Herpesviridae* como o vírus *Epstein Barr* e o herpes vírus humano 6, sendo observado uma maior prevalência de anticorpos contra esses vírus em pacientes com SJP quando comparados a população geral (BIRBERFELD e cols, 1988; KIVITY e cols.,

2014). Entretanto, devido à alta prevalência dessas infecções na população geral a relação causal é de difícil constatação para ambos os vírus.

O *Epstein Barr*, herpesvírus humano 6 e o vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV 1) possuem áreas de similaridade molecular com epítomos antigênicos da proteína La/SSB; tal fato poderia induzir translocação desses domínios para a superfície celular e induzir a resposta autoimune (HAAHEIM e cols., 1996). Outros vírus também implicados na fisiopatologia da SJP são o Retrovírus e o vírus linfotrópico humano de células T 1 (HTLV-1) (NAKAMURA e cols., 2015).

Em países Mediterrâneos, pacientes portadores de SJP apresentaram maior frequência de hepatite crônica por vírus C (HCV) do que indivíduos saudáveis. Além disso, a presença de sialoadenite linfocítica focal apresentou alta prevalência (57%) em comparação a portadores de SJP sem HCV (5%). Outro trabalho espanhol identificou resposta autoimune com predominância anormal de anti-La/SSB sobre anti-Ro/SSA em pacientes com SJP portadores de HCV em comparação a pacientes com SJP sem HCV (ZERÓN e cols., 2016).

O tabagismo segundo alguns trabalhos é considerado um fator de risco para desenvolvimento de SJP e outras doenças autoimunes como o LES e miosite (ZERÓN e cols., 2016).

4.3.2 Fatores genéticos

Agregação familiar para doenças autoimunes sugere um componente genético na etiologia da doença. Aproximadamente 35% dos familiares de pacientes com SJP apresentam a doença ou outra doença autoimune associada. Irmão gêmeo idêntico de paciente com SJP possui risco de 662 vezes de manifestar a patologia (KUO e cols., 2015). Os dados sugerem que seja um componente autossômico dominante. O mais relevante complexo maior de histocompatibilidade (MHC) são os genes da classe II, especificamente o antígeno leucocitário humano (HLA) DR e DQ alelos. A combinação DQ1/DQ2 é associado a doença mais grave em relação as demais combinações de HLA. Na Finlândia, DR3/DR2 é associado com maior atividade da doença. Os autoanticorpos característicos da doença de Sjögren (anti-Ro/SSA e anti-La/SSB) tem associação com alelos DR3, DQA e DQB (GOMES e cols., 2010).

As alterações gênicas, relacionadas com SJP sem relação com MHC, são divididas em três grupos dependendo da via de sinalização:

1. O primeiro grupo é relacionado com genes da via de sinalização do interferon (IFN):

Dados atuais comprovam que ambas vias tipo I (IFN α/β) e tipo II (IFN γ) do IFN estão supra reguladas no sangue periférico e no tecido das glândulas salivares. O fator de regulação 5 do IFN (IRF5) é um fator de transcrição envolvido na indução do IFN tipo I após ligação com o receptor do tipo Toll (TLR). Estudos iniciais aventam que o polimorfismo rs2004640 poderia ser um fator de risco na população francesa e escandinava. Assim como, há trabalhos que demonstram que pequenas deleções e inserções no gene do IRF5, promovidos por infecções virais, podem gerar uma ativação robusta do sistema imune contra auto antígenos da glândula salivar (NEZOS, MAVRAGANI, 2015). Outros possíveis genes com polimorfismos envolvidos na sinalização do IFN são: Transportina-3; Sinal de transdução e ativação da transcrição 4 (STAT-4); Interleucina 12A (IL12A); e do receptor de citotoxicidade natural 3 (NCR3).

2. O segundo grupo inclui genes que alteram a função de linfócitos B e autoanticorpos:

No segundo grupo destaca-se a linfócito B quinase (Blk), que atua na sinalização e diferenciação dos linfócitos B. Esta relacionada ao desenvolvimento de LES, esclerodermia, artrite reumatoide e atualmente também na SJP. O fator de ativação da célula B (BAFF), importante citocina que atua na proliferação e sobrevivência dos linfócitos B, apresenta níveis séricos elevados na SJP. Quimiocina (C-X-C Motif) receptor 5 (CXCR5) são detectados em linfócitos B e células CD4 ativas e contribuem para a migração dos linfócitos para os tecidos linfáticos periféricos, bem como áreas de inflamação tecidual após ligação com a quimiocina ligante 13 (CXCL13). Essa última, encontra-se supra regulada nos tecidos das glândulas salivares, gerando maior retenção das células inflamatórias. Outros genes em estudo são o fator 1 precoce de célula B (EBF1), que apresenta relação na população escandinava, enquanto o fator 2I de transcrição geral (GTF2I) e o ligante Ox40/ fator de necrose tumoral superfamília 4 (Ox40L/TNFSF4) têm sido relacionados a SJP na população chinesa (NEZOS, MAVRAGANI, 2015).

3. O terceiro grupo é constituído por genes envolvidos com apoptose e inflamação; a via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF- κ B) (NEZOS, MAVRAGANI, 2015).

Finalmente o terceiro grupo apresenta o gene do fator de necrose tumoral alfa induzido proteína 3 (TNFAIP3) responsável pela síntese da proteína A20 que é um fator de feedback negativo na via NF- κ B regulando a inflamação e apoptose. Entretanto, polimorfismos genéticos levam a sua ação deficitária (WARTZ, 2014). Outros genes aventados são TNFAIP3 proteína 1 de interação (TNIP1), linfotóxica gene A (LTA) e quimiocina ligante 11 (CCL11).

4.3.3 A teoria da epitelite autoimune

A teoria da epitelite autoimune sugere que o epitélio é o tecido inflamado na SJP. A exocrinopatia e o envolvimento do parênquima são associados ao infiltrado linfocítico nas células epiteliais ou órgãos próximos. As células epiteliais teriam função central como reguladoras da resposta autoimune, atuando como apresentadoras de antígenos atípicos e não apenas meras espectadoras afetadas pelas células inflamatórias. Entretanto, apesar de ser a teoria com maior suporte científico, diversos estudos sugerem também a presença de um mecanismo neuroendócrino, por ação de hormônios e neuropeptídeos, explicando os casos de pacientes com sintomas sicca graves e histopatológico com leve ou ausente infiltrado inflamatório (ZERÓN e cols., 2016).

Já foi demonstrado que as células epiteliais das glândulas salivares são capazes de expressar uma grande e ampla quantidade de fatores imunológicos que atuam recrutando, direcionando, ativando e proliferando linfócitos e demais células do sistema imune. Entre essas moléculas incluem o HLA classe 1, TNF, moléculas de adesão, apoptose (receptor FAS e ligante FAS), citocinas pró-inflamatórias. Todas estão supra reguladas, demonstrando interação anormal entre as células epiteliais e as células do sistema imune.

A presença e as vezes predominância de células T CD4 nos infiltrados de células glandulares revela a importância na patogênese. Células T helper 1 (Th1) se ligam a moléculas do complexo maior de histocompatibilidade classe 2 iniciando o processo

inflamatório. Além disso, citocinas inflamatórias produzidas pelas células Th1 e Th17 encontram-se aumentadas; tais como IL-1b, IL-6, IL-12, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, IFN- γ e TNF- α (BOTH e cols., 2017).

Os linfócitos B constituem a resposta imune adaptativa e são responsáveis pela produção de anticorpos e apresentação de antígenos. Um dos fatores-chave seria o BAFF que é induzido pelo IFN tipo I e tipo II e produzido pelas células dendríticas plasmocíticas. Sugere que certos vírus e imunocomplexos ativariam os receptores Toll-like (TLR) induzindo a resposta imune inata e a produção de IFN. O sistema imune adaptativo seria ativado pela ativação do sistema imune inato.

Os TLR também podem modular a resposta imune inata levando a supra-regulação das moléculas HLA classe I, FAS receptor, FAS ligante e citocinas pró-inflamatórias, fazendo a interação entre o sistema imune inato e adaptativo. Além disso, o estímulo do receptor Toll-like 3 (TLR3) nas células epiteliais glandulares resulta em hipofunção, apoptose e expressão aumentada de autoantígenos (Anti-Ro/SSA, anti-La/SSB). Esses antígenos podem ser apresentados ao sistema imune via vesículas provenientes de células epiteliais saudáveis ou apoptóticas (TZIOUFAS e cols., 2012).

A formação dos centros germinativos no tecido epitelial glandular é importante na patologia da SJP, pois age de forma crônica na estimulação e ativação, via células T helper, dos linfócitos B. Na SJP também ocorre maiores níveis séricos de imunoglobulinas IgA e IgG, e essas podem formar imunocomplexos e precipitar em órgãos-alvo, levando a dano irreversível (BOTH e cols., 2017).

A provável via patológica proposta pode ser observada de forma esquemática na Figura 1.

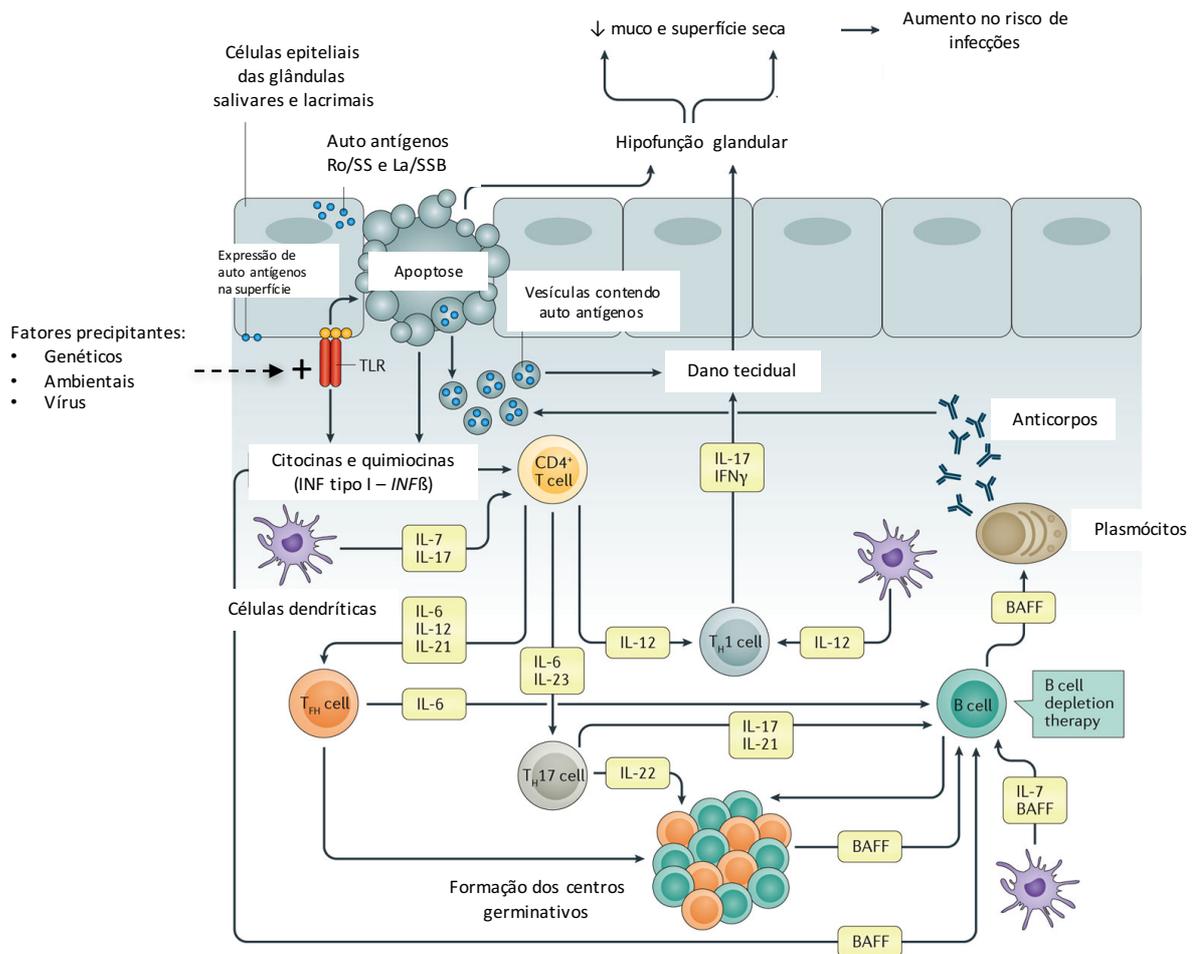


Figura 1 - Patogênese da Síndrome de Sjögren: potencial papel da epitelite autoimune. A sinalização desencadeada pela ativação dos receptores Toll-Like, expressos nas células epiteliais das glândulas salivares e lacrimais, levará as seguintes consequências: 1) produção de quimiocinas e citocinas inflamatórias, responsáveis pela ativação de uma resposta celular e humoral; 2) apoptose das células epiteliais com a formação de vesículas contendo auto antígenos. Isso resultará em ciclo vicioso, com formação de auto anticorpos, dano tecidual e hipofunção das glândulas exócrinas, clinicamente expresso pela síndrome sicca, podendo também acometer de maneira similar outros órgãos e sistemas. Fonte: modificado de ZÉRON e cols., 2016.

4.4 DIAGNÓSTICO

4.4.1 Exames Complementares

A rotina laboratorial demonstra citopenia em até um terço dos pacientes. O hemograma pode apresentar anemia normocítica associada a doença crônica, leucopenia em até 10% dos pacientes com linfopenia e/ou neutropenia e mais raramente trombocitopenia. Na maioria dos casos as citopenias são assintomáticas. Entretanto, casos mais graves tem associação com atividade da doença e pior prognóstico (BRITO-ZÉRON e cols., 2016).

A elevação na velocidade de hemossedimentação é um achado frequente, ocorrendo em até 80% dos pacientes portadores de síndrome de Sjögren. Todavia, vale ressaltar que a proteína C reativa quando elevada, deve ser motivo de investigação de infecção associada.

A hipergamaglobulinemia é um achado que indica ativação policlonal de linfócitos B, positivo em até 80% dos pacientes. Tal fato, é demonstrado pela presença de autoanticorpos e imunocomplexos em pacientes com SJP. Os autoanticorpos podem ser encontrados até 20 anos antes do diagnóstico de SJP. Podem ser órgão específico, entre eles, antígenos celulares dos ductos salivares, tireoide, eritrócitos, pâncreas, próstata, sistema nervoso e mucosa gástrica (GOMES, R.S. et al, 2010). Crioglobulinas são imunoglobulinas que precipitam in vitro em temperaturas inferiores a 37°C. Aproximadamente 10% dos portadores de SJP apresentam crioglobulinas, geralmente mista com IgG e IgM. É o principal marcador imunológico que sugere pior prognóstico devido ao maior acometimento sistêmico e risco de desenvolvimento de linfoma. Consumo de C4, elevação dos valores de FR e gamopatia monoclonal IgM podem inferir a presença de crioglobulinas.

O sistema Ro/La é um complexo antigênico heterogêneo constituído por três diferentes proteínas (52 kDa Ro, 60 kDa Ro e 48 KDa La) e quatro partículas do RNA. Os anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB estão presentes em 95% e 87% dos pacientes com SJP, respectivamente. No entanto, a prevalência pode variar de acordo com o método laboratorial utilizado. Segundo alguns estudos, 12 a 20% dos casos podem apresentar negatividade para o anti-Ro, mas mesmo assim é possível

identificar anticorpos contra Ro52 ou Ro60. Células cardíacas de fetos com bloqueio cardíaco congênito de mães portadoras de SJP podem apresentar anticorpos anti-Ro que atravessam a placenta. O paciente pode apresentar ambos anticorpos, nenhum ou apenas um. Pode-se encontrar casos com apenas o Anti-La positivo em 2 a 7 % dos casos (BAER e col., 2015). Possuem grande correlação com a atividade da doença, início precoce da doença, maior infiltrado histológico e manifestações extraglandulares.

Dos anticorpos não órgãos específicos, os anticorpos anti-nuclear (ANAs) são positivos em mais de 80% dos pacientes. O fator reumatoide (FR) são anticorpos específicos contra a porção Fc da IgG e estão presentes em até 50%. Ambos servem de rastreio para pacientes com sintomas sicca no atendimento primário, uma vez que estão presentes em outras patologias reumáticas (RAMOS-CASALS e cols., 2005). Outros anticorpos não específicos, tais como anticentrômero, antimitocôndria, anticorpos antifosfolídeos, anticitoqueratina e anticorpos contra receptores muscarínicos M3 também têm sido relatados na SJP. Em adição, podem ter correlação com manifestações específicas, como o antimitocôndria e o acometimento hepático e o anticentrômero e o fenômeno de Raynaud (ROUTSIAS, TZIOUFAS, 2007).

A hipocomplementenemia, que é caracterizada por redução nos valores de C3 e C4, pode estar presente de 10 a 25% dos casos e é associada com pior prognóstico e linfoma. Monogamopatia monoclonal afeta até 20% dos pacientes, sendo o subtipo mais comum a IgG; além disso também é associada a pior prognóstico, neoplasia e morte (BRITO-ZÉRON e cols., 2016).

Foram criados testes para avaliar de forma objetiva as queixas subjetivas de sicca apresentadas pelo paciente e ajudar na confirmação diagnóstica.

O teste de Schirmer é usado para avaliar a secreção lacrimal. O teste consiste no uso de tiras de papel filtro de 30mm de comprimento que são colocadas na pálpebra inferior. É aferido após 15 minutos o comprimento úmido, e caso seja inferior a 5mm é altamente provável que haja redução na secreção lacrimal. Entretanto, não é usado como diagnóstico de ceratoconjuntivite.

O teste de rosa bengala consiste na instilação de anilina que permanece no epitélio desvitalizado ou lesado, podendo indicar presença de lesão de córnea e conjuntiva. Após a instilação de rosa bengala a 1% em cada olho, o oftalmologista com o apoio da lâmpada em fenda avalia a presença de pontos ou filamentos de ceratite. Sendo assim, definindo a presença de ceratoconjuntivite seca.

A determinação do tempo de ruptura lacrimal é outro método válido para avaliar redução da secreção lacrimal. É aplicado uma gota em cada olho de fluoresceína a 1% e o paciente realiza uma a duas piscadas e depois fica sem piscar. O tempo entre a última piscada e o aparecimento na lâmpada de fenda de áreas escuras não fluorescentes no filme lacrimal é avaliado. Valores menores que 5 segundos significam ruptura muito rápida do filme lacrimal e indicam anormalidades nas camadas de mucina e lipídios; representando olho seco. Entre 5 e 10 segundos o teste é suspeito e valores maiores de 10 segundos considerado normal.

A sialometria é o exame que avalia a síntese de saliva com ou sem estimulação, e pode analisar as glândulas parótidas ou salivares maiores de forma individualizada ou com a saliva total. O paciente deve coletar toda a sua saliva em um tubo graduado em 15 minutos e é considerada baixa caso seja inferior a 1,5ml. O exame deve ser feito em jejum, sem higiene oral até uma hora antes do exame, sem uso de tabaco. No entanto, apresenta um grande espectro de valores normais que levam em consideração a idade, sexo, medicamentos em uso, hora do dia dificultando a avaliação.

A sialografia consiste no estudo radiográfico dos ductos salivares capaz de revelar distorções grosseiras através da canalização e instilação de contraste, tais como sialectasias. É exame tão sensível e específico como a biópsia de glândula salivar menor.

A cintilografia permite avaliar, funcionalmente, todas as glândulas salivares por meio do tempo de captação do tecnécio 99 após 60 minutos de infusão intravenosa do contraste. Nos pacientes com síndrome de Sjögren a captação e a secreção pela saliva do contraste encontram-se atrasadas ou ausentes. Exame altamente sensível 87,2%, mas com especificidade de 79% (TZIOUFAS, MOUTSOPOULOS, 2003).

O ultrassom de glândulas parótidas tem surgido como um novo método diagnóstico não invasivo, mas ainda requer maior validação do método.

A biópsia de glândula salivar menor ainda é o método amplamente utilizado no diagnóstico da síndrome de Sjögren. É exame muito específico. A positividade é relatada quando é obtido 5 a 10 glândulas salivares, separadas por tecido conjuntivo aparentemente normal, e são observados agregados múltiplos e densos de 50 ou mais linfócitos (1 foco) na maior parte da amostra avaliada (GOMES e cols., 2010).

4.4.2 Critérios diagnóstico

Atualmente o mais utilizado é o consenso formulado pela Academia Americana de Reumatologia (ACR) e a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR). Consiste em cinco itens que visam avaliar os sintomas de sicca de forma objetiva: sialometria, teste de Schirmer e a determinação do tempo de ruptura lacrimal; cada item pontuando 1. Além disso, são considerados a presença de anticorpos anti-Ro/SSA, e o histopatológico, demonstrado pela sialoadenite linfocítica focal, definida como a presença de um ou mais focos com mais de 50 linfócitos/4 mm². Os dois últimos são os critérios com maior especificidade e pontuam 3. O diagnóstico necessita de pelo menos uma pontuação de 4 e que o paciente preencha os critérios de inclusão: olhos ou boca secos por pelo menos três meses sem outra causa possível, tais como medicações e infecção. Assim como, não possuir critérios de exclusão: radiação em região de pescoço e cabeça, vírus da imunodeficiência humana (HIV) / síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), sarcoidose, infecção ativa pelo vírus da hepatite C, amiloidose, doença enxerto-hospedeiro e doença associada ao IgG4 (STEFANSKI e cols., 2017). A sensibilidade é de 96% e a especificidade de 95% (SHIBOSKI e cols., 2016). A tabela 2 mostra de forma resumida os critérios.

Tabela 2 – Consenso atual da ACR/EULAR para diagnóstico de SJP

Critérios	Pontuação
Fluxo salivar sem estimulação anormal $\leq 0,1\text{ml}/\text{minuto}$	1 ponto
Teste de Schirmer anormal ($< 5\text{mm}$ em 5 minutos)	1 ponto
Anormalidade na coloração com fluoresceína ou verde de lissamina (≥ 5 no escore ocular de coloração ou ≥ 4 no escore de Van Bijsterveld)	1 ponto
Detecção de anti-Ro/SSA	3 pontos
Histopatológico (sialodente linfocítica focal - ≥ 50 linfócitos/ 4 mm^2)	3 pontos

4.5 QUADRO CLÍNICO

4.5.1 Sintomas Gerais e Glandulares

A síndrome de Sjögren geralmente apresenta um curso insidioso e benigno, e em decorrência da sintomatologia inespecífica, atrasa em muitos anos o diagnóstico, em média 6 anos. Sintomas gerais são representados por febre, perda de peso, dor crônica, mialgia e fadiga. Os sintomas sicca são os mais predominantes, presentes em até 98% dos casos.

Os pacientes portadores de ceratoconjuntivite queixam-se de sensação de corpo estranho, prurido, ardência, redução na produção lacrimal, hiperemia conjuntival, redução da acuidade visual, fotofobia e dor ocular. Os sintomas costumam piorar no período noturno. Casos mais graves podem evoluir para úlcera corneana e quadros de blefarite de repetição.

O acometimento das glândulas salivares reflete em queixas de dificuldade de deglutição de alimentos sólidos sem o auxílio da ingestão de líquidos concomitante, alteração no paladar, ardor na mucosa bucal, necessidade de maior ingestão de líquidos devido à sensação de sede e inabilidade em realizar discursos prolongados pela xerostomia, fissuras na língua. A incidência de perda dentária precoce e cáries é superior a duas vezes em relação a população geral. Além disso, candidíase oral acomete dez vezes esse grupo (CARR e cols., 2012).

Mais de 34% dos pacientes podem apresentar edema de parótidas de forma pontual ou crônica, geralmente bilateral (RAMOS-CASALS e cols., 2014).

4.5.2 Manifestações sistêmicas

Sintomas sistêmicos podem desenvolver-se concomitante ao início da sintomatologia sicca ou posteriormente. Quando os sintomas sistêmicos surgem antes do início das queixas sicca, ou as mesmas estão presentes, porém discretas e não relatados pelos pacientes, estaremos diante da denominada síndrome de Sjögren oculta.

Os sintomas sistêmicos ocorrem basicamente por dois mecanismos: pelo envolvimento epitelial do órgão, mediado por infiltrado linfocítico, que em geral é de início precoce e tem bom prognóstico; ou por manifestações extraepiteliais decorrentes de depósito de imunocomplexos secundários à hiper-reatividade dos linfócitos B (KASSAN, MOUTSOPOULOS, 2004).

O acometimento sistêmico mais comum na SJP envolve o sistema osteomuscular. Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem artrite durante o curso da doença, e pode preceder as manifestações da síndrome sicca. Os sinais e sintomas incluem artralgia, rigidez matinal, sinovite intermitente e poliartrite crônica, que pode levar a artropatia de Jaccoud. Em sua maioria é simétrica e envolve menos de 5 articulações, especialmente as interfalangeanas proximais (35%), metacarpo-falangeanas (35%) e punhos (30%). Outras articulações são acometidas de forma mais rara, como a sacroileíte e cricoaritenóide. O padrão radiológico em sua imensa maioria revela artrite não erosiva, e apenas 5% dos casos podem apresentar erosão. A mialgia é descrita em até em 40% dos pacientes, sendo raro casos de miosite (RAMOS-CASALS, M. e cols., 2015).

O acometimento cutâneo inclui o eritema anular, presente em até 9% dos pacientes, e caracterizado por rash fotossensível eritematoso com bordas elevadas e centro pálido que desaparecem sem deixar cicatrizes ou atrofia cutânea, mas podem gerar áreas de hipopigmentação. Há grande relação do quadro com os autoanticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, presentes em 91% dos casos. As áreas mais afetadas são face (61%), membros superiores (34%) e pescoço (25%). Possui três formas clínicas: tipo 1(85%): eritema anular isolado com bordas elevadas; tipo 2: eritema policíclico semelhante à esclerodermia; e tipo 3: eritema semelhante à picada de inseto (RAMOS-CASALS, M. e cols., 2015).

A vasculite cutânea foi identificada em até 9,7% dos pacientes com SJP, e a púrpura é encontrada em até 88% dos casos. Raramente pode ocorrer úlceras cutâneas por vasculite necrotizante. Anti-Ro/SSA foi identificado em 62% dos casos, enquanto o anti-La/SSB em 34% e as crioglobulinas 36%.

O fenômeno de Raynaud ocorre em até 35% dos pacientes com SJP, usualmente precedendo os sintomas sicca durante muitos anos. Além disso, vitiligo, nódulos cutâneos e alopecia são também relatados (GOMES e cols., 2010).

O envolvimento de vias aéreas pode ser significativo em até 10% dos pacientes. Rinite sicca e xerotraqueia podem estar presentes. Em decorrência da secura da mucosa traqueobrônquica pode ocorrer queixas de tosse, e em casos raros facilitar o desenvolvimento de quadros infecciosos de repetição. Dispneia e dor torácica podem decorrer do quadro de fibrose intersticial causado pela alveolite linfocítica, podendo resultar em doença respiratória obstrutiva, hipertensão pulmonar, pneumonite intersticial e até linfoma pulmonar. Há relatos isolados de doença hemorrágica pulmonar, doença pulmonar veno-oclusiva, proteinose alveolar e até síndrome do pulmão encolhido. Em um estudo que avaliou a função pulmonar através de espirometria em pacientes com SJP e queixas pulmonares, foram encontrados distúrbios restritivos em 64% e obstrutivos em 21% dos casos. Exames radiológicos, como o raio X de tórax e a tomografia computadorizada de pulmão, demonstraram cistos pulmonares, infiltrado intersticial, bronquiectasias, imagens em “favo de mel”, consolidações, entre outros (GOMES e cols., 2010).

No âmbito ginecológico as pacientes podem apresentar queixas de dispaurenia em decorrência da ausência de lubrificação vaginal. Cuidado especial deve ser dado nas

gestantes pelo risco de desenvolvimento de lúpus neonatal, fibroelastose endocárdica, bloqueio congênito cardíaco e doenças valvares no feto.

Pacientes com SJP podem apresentar acometimento do trato gastrointestinal. A disfagia tem sua gênese nos sintomas sicca em faringe e esôfago, bem como pela motilidade anormal esofágica. Náuseas e dores gástricas são comuns e atribuídas a gastrite atrófica crônica. Raramente casos de pancreatite aguda e crônica têm sido relatados, entretanto, quadros subclínicos não são incomuns, e níveis séricos de amilase podem estar aumentados em 25% dos pacientes. Envolvimento hepático crônico é bem descrito, com elevação de transaminases e fosfatase alcalina em 70% dos casos. O anticorpo antimitocôndria (5% dos pacientes) está associado ao desenvolvimento de cirrose biliar primária na SJP, inclusive na ausência de aumento de transaminases (GOMES e cols., 2010).

O acometimento do sistema nervoso periférico é variado, englobando mono ou polineuropatia sensitiva e/ou motora, ou autonômica. Em geral, as manifestações incluem neuropatia sensitivo-motora periférica, como consequência de vasculite de pequenos vasos. A neuropatia cranial, usualmente afetando nervos isolados, como trigêmeo ou ótico, tem sido bem documentada. Estudo revela que um décimo dos pacientes com SS possui neuropatia periférica, que decorre de infiltrado inflamatório vascular ou perivascular, com ou sem necrose, observado em biópsias de nervos periféricos. Uma variedade de manifestações do sistema nervoso central (SNC) tem sido descritas, incluindo hemiparesia, déficit hemisensorial, tonturas, doença do movimento, mielopatia transversa, lesão cerebral difusa, meningite asséptica e demência. O envolvimento do SNC foi detectado em 8% dos pacientes observados num período de 5 anos (GOMES e cols., 2010).

O acometimento do metabolismo endócrino também é descrito em até 50% dos pacientes. O hipotireoidismo é a principal manifestação, em associação com anticorpos antitireoideianos. A tireoidite de Hashimoto é nove vezes mais comum em pacientes com SJP (JARA e cols., 2007). Dados sugerem que a resposta da hipófise ao hormônio liberador de corticotrofina (CRH), bem como da adrenal ao hormônio corticotrófico (ACTH) estão reduzidas. Além disso, no eixo gonadal há atraso na resposta do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH) ao fator estimulante das gonadotrofinas (JOHNSON, MOUTSOPOULOS, 2000).

O acometimento hematológico é diverso, sendo representado por: anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica trombótica, leucopenia (neutropenia e linfopenia), trombocitopenia, gamopatia monoclonal e síndrome de Evans.

O linfoma não Hodgkin é muito mais frequente nos pacientes com SJP em relação a população geral (risco relativo de 44). O mais comum é o linfoma difuso de grandes células B, que acomete cerca de 5% dos casos. Outros casos desenvolvem linfoma de tecido linfoide associado a mucosa (MALT), em geral nas glândulas parótidas, mas podem surgir na mucosa gástrica, pulmonar e ocular. Os Pacientes que apresentam consumo de complemento, crioglobulinemia, persistência de aumento de parótidas, vasculite cutânea, linfadenopatia (com histopatológico contendo estruturas semelhantes a centros germinativos ectópicos) e moderado a alto índice de atividade da doença (ESSDAI – EULAR Sjögren´s Syndrome Disease Activity Index) constituem os grupos de risco para o desenvolvimento de linfoma e necessitam de acompanhamento rigoroso.

5 ACOMETIMENTO RENAL NA SÍNDROME DE SJÖGREN

O paciente portador de SJP, como já discutido previamente, pode apresentar acometimento extra glandular em até um terço dos casos. Dentre os órgãos afetados, o acometimento renal é descrito como raro. Os primeiros relatos de acometimento renal na SJP datam de 1960 quando foram identificados uma série de alterações tubulares típicas. Há grande discordância na literatura em relação a sua prevalência, variando de 5 a 10% dos pacientes na grande maioria das séries de casos. Entretanto, alguns estudos alavancam tal número para aproximadamente 30%. Sendo assim, a real prevalência é incerta, em parte pela ausência de consenso nos critérios adotados, devido as frequentes alterações nos critérios diagnósticos.

A maioria dos estudos europeus descrevem prevalência entre 5 a 14%, enquanto em um coorte chinesa com 573 pacientes o acometimento foi superior a 30%. Tal diferença na prevalência não pode ser atribuída exclusivamente a diferença nos critérios diagnósticos utilizados, mas também devido ao fato do acometimento tubular apresentar sintomatologia discreta, passando muitas vezes despercebida pelo examinador caso não seja investigada de forma ativa. Consequentemente, esse diagnóstico pode estar subestimado (FRANÇOIS, MARIETTE, 2016).

A fisiopatologia do acometimento renal não difere em relação ao acometimento de outros órgãos na SJP. Pode ser dividido em dois processos distintos entre si. O primeiro é representado pelo infiltrado linfocitário mononuclear resultando em uma epitelite no órgão, que no rim se apresenta sob a forma de nefrite tubulointersticial (NTI). O segundo processo, menos comum, é decorrente do depósito de imunocomplexos circulantes, induzindo um quadro clínico de glomerulopatia.

A figura 2 representa os possíveis mecanismos fisiopatológicos de acometimento renal de forma resumida.

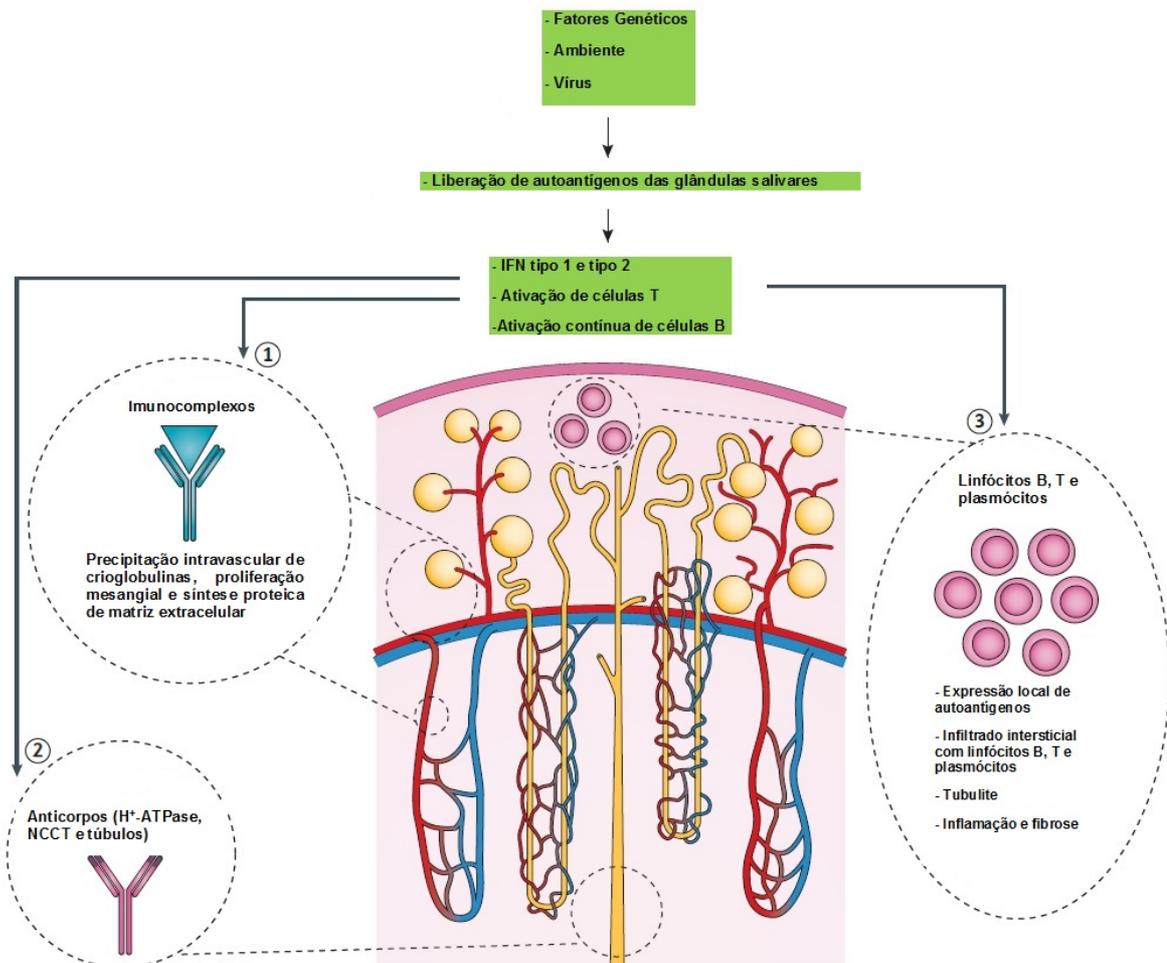


Figura 2 – Fisiopatologia das manifestações renais na Síndrome de Sjögren Primária. NCCT: Na-Cl cotransportador. Fonte: Modificado de FRANÇOIS, MARIETTE, 2016.

5.1 LESÃO TUBULAR

O acometimento tubular por meio da NTI é a principal forma da doença renal na SJP. A prevalência em biópsias renais alcança 80% ou mais em alguns trabalhos, como na série de 130 pacientes descrita por REN e cols., 2008 e de 95 casos de JASIEK e cols., 2017, mas apresenta um intervalo variado na literatura.

A NTI é considerada um processo insidioso e precoce, podendo surgir anos antes do aparecimento dos sintomas sicca e dos autoanticorpos. Pode também surgir concomitante ou aproximadamente 2 anos após o diagnóstico de SJP. Antes

considerado processo benigno, atualmente sabe-se que pode evoluir para doença renal crônica (DRC).

A sintomatologia é muito variável, diferindo na apresentação clínica de acordo com o segmento tubular afetado e resultando em alterações do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base, elevação de creatinina e proteinúria tubular.

A acidose tubular distal ou acidose tubular tipo I (ATR I) é a forma mais comum de tubulopatia na SJP, presente em 5 a 23% dos pacientes, mas podendo atingir até 70% dos casos em determinadas casuísticas (REN e cols., 2008). Sua presença possui relação com a presença de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, níveis mais elevados de creatinina, proteinúria, hipertensão e maior tempo de doença.

A ATR I representa uma disfunção na excreção de hidrogênio (H^+) pelas células α intercaladas no túbulo coletor distal. Na forma completa, o paciente apresenta acidose metabólica sistêmica com hiperclôremia (ânion gap sérico normal), ânion gap urinário positivo, pH urinário inapropriadamente alcalino e hipocalemia, em geral associado com nefrolitíase e nefrocalcinose. Estas ocorrem em decorrência da precipitação de fosfato e oxalato de cálcio no interstício medular, favorecido pelo pH alcalino urinário e pela presença de hiper calciúria e hipocitratúria que também podem fazer parte do quadro. Como consequência o paciente pode apresentar cólicas renais de repetição, sepse urinária e lesão renal cortical com perda da taxa de filtração glomerular. Além disso, o paciente pode evoluir com osteomalácia devido a desmineralização óssea secundária a acidemia (o osso funciona como um tampão - tampão fosfato), a hiper calciúria e do hiperparatireoidismo secundário.

A hipocalemia pode ser severa ao ponto de refletir na forma rara de paralisia periódica hipocalêmica em até 7% dos casos (REN e cols.,2008), ou levando ao óbito por arritmias e pelo comprometimento respiratório.

Os critérios diagnósticos para ATR I são: acidose metabólica com ânion sérico gap normal (elevação dos níveis séricos de cloro), em geral com valores de bicarbonato sérico menores que 15 e frequentemente menores que 10, pH urinário $> 5,5$ e ânion gap urinário positivo. Entretanto, grande parte dos pacientes apresentam a forma incompleta da ATR I, ou seja, possuem níveis séricos de bicarbonato dentro da normalidade, a despeito da urina alcalina. Portanto, ausência de acidose sistêmica

metabólica, não exclui o diagnóstico de ATR I. Logo, é necessária alta suspeição clínica e a realização de testes provocativos de acidificação urinária para confirmação dos casos de ATR I incompleta ou parcial. Classicamente, o padrão ouro é representado pela administração de cloreto de amônio (NH_4Cl) descrito em 1959 (100mg/Kg via oral) objetivando produzir uma acidose metabólica. Entretanto, tal teste possui sua realização dificultada pelos efeitos colaterais gastrointestinais frequentes (náuseas, vômitos), bem como pelo seu longo tempo de execução que pode demorar até 8 horas. Dessa forma, em 1986 foi desenvolvido um teste alternativo ao uso de cloreto de amônio, o teste oral da furosemida. Com a administração deste diurético de alça, haverá maior carga de sódio alcançando o túbulo distal/coletor. A maior absorção de sódio nesses seguimentos gera uma eletronegatividade que favorece a excreção de hidrogênio (H^+), e conseqüente acidificação da urina quando os mecanismos estão intactos.

Em 2007, o teste foi modificado pela administração concomitante de furosemida e fludrocortisona, aumentando sua eficácia. A fludrocortisona aumenta a absorção de sódio no ducto coletor via canal epitelial de sódio (ENaC), favorecendo a eletronegatividade descrita acima. Além disso, estimula diretamente a excreção de H^+ por meio de bombas de prótons (H^+ -ATPase) no ducto coletor.

Um estudo comparou o teste de furosemida mais fludrocortisona com o padrão ouro e os resultados foram agregadores. A sensibilidade foi de 77% e a especificidade de 85%, e o valor preditivo positivo foi de 30% e o valor preditivo negativo de 98%. O mesmo trabalho relatou que a combinação de pH urinário $< 5,3$ na primeira urina do dia e potássio (K^+) sérico $> 3,8$ mEq/L possui valor preditivo negativo de 98%, com sensibilidade de 85% e especificidade 77% no diagnóstico da ATR I incompleta (DHAYAT e cols., 2017). Além disso, o teste é bem tolerado com nenhum efeito colateral relatado e com resultado em 3 horas (WALSH e cols., 2007).

Dois relatos de caso de pacientes com SJP e ATR I evidenciaram por meio de biópsia renal e imunohistoquímica a ausência de expressão de H^+ -ATPase nos ductos coletores, ao invés de uma ação disfuncional ou alteração no posicionamento dos canais na membrana. Além disso, em um dos pacientes não foi evidenciado a expressão do trocador de ânions $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ (AE3) na porção basolateral das células α intercaladas. Os autores não conseguiram demonstrar a presença de anticorpos

contra as células intercaladas ou H⁺-ATPase ao colocar o soro dos pacientes com SJP em contato com tecido renal de pacientes hígidos e tecido renal de ratos (DEF FRANCO e cols.,1995). Entretanto, outros trabalhos demonstraram autoanticorpos contra essas proteínas bem como contra a anidrase carbônica.

Um estudo brasileiro realizado no hospital universitário Clementino Fraga Filho pertencente a Universidade Federal do Rio de Janeiro avaliou de forma transversal uma amostra de 25 pacientes portadores de SJP em relação a presença de ATR I, alterações na concentração urinária e acometimento tubular proximal. A ATR I foi identificada em 24% a despeito da TFG preservada ($92,5 \pm 26,3$ ml/min/1,73m²). O déficit de concentração (28%) e a proteinúria tubular (16%) foram encontrados nos grupos com redução da TFG, $68,6 \pm 27,7$ 3ml/min/1,73m² e $39,5 \pm 11,9$ 3ml/min/1,73m², respectivamente (AMARANTE e cols., 2014)

Os pacientes portadores de SJP podem apresentar distúrbios de concentração urinária, que se manifestam com queixas de nictúria, poliúria. O diabetes insípido nefrogênico, resultante de alterações nas células principais do ducto coletor, também é bem descrito na SJP, com prevalência entre 17 a 28%. Muitas vezes apresenta sintomatologia sutil, tornando-se evidente apenas após o teste de privação hídrica (EVANS e cols., 2015).

O túbulo proximal também é acometido, entretanto de forma mais rara, e a manifestação clínica clássica é a síndrome de Fanconi. No entanto, a forma completa é presente em apenas 3% dos pacientes. Deve ser suspeitada de acidose tubular proximal nos casos de acidemia metabólica com ânion gap sérico normal, baixos níveis séricos de fósforo e ácido úrico, e perdas renais anormais de proteína, glicose, fósforo, bicarbonato, aminoácido e ácido úrico. Quando utilizado a proteína ligadora de retinol, o marcador mais sensível, a proteinúria tubular foi encontrada em 10 a 42% dos casos de SJP. Quando os casos já apresentavam o diagnóstico do acometimento renal, esse percentual chegou a 87% (EVANS e cols., 2015).

A síndrome de Gitelman, distúrbio clinicamente expresso por alcalose metabólica, hipomagnesemia, hipocalemia e hipocalciúria, associado a redução do volume intravascular e hiperaldosteronismo secundário (renina e aldosterona plasmáticos elevados). Trata-se de doença autossômica recessiva decorrente de mutação no gene SCL12A3 responsável pela codificação do NCCT no túbulo contorcido distal. Há 8

relatos descritos na literatura médica de casos adquiridos em decorrência de mutações adquiridas no gene SCL12A3, sendo que 4 são em portadores de SJP com NTI. Três desses casos foram submetidos à análise genética, sendo encontrada tal mutação em dois casos. A maioria dos pacientes apresentava positividade para anti-Ro/SSA. Em um dos pacientes foi identificado anticorpos contra o NCCT (GU et al, 2017). Há também relatos de casos que mimetizam a síndrome de Bartter em pacientes com SJP. Essa síndrome é representada por mutações em transportadores da alça de Henle, em especial do cotransportador NKCC, e tem apresentação clínica semelhante a síndrome de Gitelman, exceto pela redução do intravascular mais pronunciada e hipercalciúria.

5.2 LESÃO GLOMERULAR

Os pacientes portadores de SJP também podem apresentar acometimento renal na forma de glomerulonefrite. As alterações encontradas podem incluir: hematúria com dismorfismo, albuminúria, hipertensão arterial, redução da TFG, glomerulonefrite rapidamente progressiva e síndrome nefrótica.

Em uma série de casos com uma amostra de 35 pacientes submetidos a biópsia renal, 48,6% apresentavam glomerulonefrite. O acometimento glomerular ocorre de forma mais tardia em comparação a NIT ($7,08 \pm 5,28$ anos vs. $2,75 \pm 3,33$ anos), e esta associado a maior consumo de C3, crioglobulinas e maior mortalidade (36,4% vs. 7,7%). Entretanto, ocorre menor evolução para DRC em comparação a NTI (GOULES e cols.,2013).

A forma majoritária é a GNMP, em geral associada a crioglobulinas, variando entre 5 a 30% das glomerulonefrites nas séries de biópsias (MARIPURI e cols., 2009). A SJP é a principal doença autoimune relacionada a crioglobulinas. A formação das crioglobulinas é decorrente da ativação e proliferação dos linfócitos B que medeiam a síntese de IgM. Essa imunoglobulina se liga a antígenos ou outras imunoglobulinas, em geral IgG. O imunocomplexo resultante se liga ao endotélio, ativa o complemento

e recruta células inflamatórias, culminando em vasculite. Em uma série de 95 biópsias, 22,3% dos casos apresentaram glomerulonefrites e a distribuição foi a seguinte: membranoproliferativa (GNMP) 9%, esclerose segmentar e focal (GESF) 5%, membranosa (GM) 4%, doença de lesão mínima (DLM) 2% e outras 3% (JASIEK e cols., 2017).

Uma revisão sistemática de 273 artigos avaliou um total de 2005 pacientes portadores de SJP, que encontrou 78 casos (4% da amostra) com acometimento glomerular. As características desses casos foram: a idade dos pacientes com glomerulopatia era em média superior aos com NTI (53 anos e 41 anos, respectivamente); relação de 19:1 entre o sexo feminino e masculino; 22% apresentaram edema ou síndrome nefrótica como apresentação clínica; elevação nos valores de creatinina definido como superiores a 1,3mg/dl representou 62% da amostra e hematúria em 51%; anti-Ro/SSA, anti-La/SSB e crioglobulinas foram detectados em 72%, 45% e 52% dos casos, respectivamente. A Biópsia renal foi realizada em 321 pacientes, desses 149 apresentavam histopatológico condizente com glomerulopatias, com a seguinte distribuição: 38% GNMP, 23% glomerulonefrite proliferativa mesangial, 22% GM, 17% GESF, 7% glomerulonefrite rapidamente progressiva crescêntica e 6% nefropatia por IgA e outras (RAMOS-CASALS e cols., 2015).

5.3 MANEJO CLÍNICO

Em decorrência de múltiplos critérios distintos utilizados nos estudos clínicos, invalidando comparações entre os mesmos, tornou-se imperativo a padronização do acometimento extraglandular, semelhante ao realizado previamente com o acometimento glandular, para efeito de diagnóstico, indicação de início do tratamento e acompanhamento da resposta terapêutica.

Dessa forma, em 2009 por meio de um consenso com grandes especialistas americanos e europeus em SJP surgiu um índice de atividade sistêmica da doença. O ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) é composto por doze domínios: cutâneo, renal, pulmonar, articular, muscular, sistema nervoso periférico, sistema nervoso central, glandular, hematológico, constitucional, biológico e

linfonodopatia. Cada domínio é pontuado e graduado em 3 a 4 níveis de acometimento.

O ESSDAI é atualmente considerado padrão ouro para avaliação de acometimento sistêmico da SJP com utilidade para o diagnóstico, graduação do acometimento, prognóstico e resposta ao tratamento, sendo utilizado nos mais atuais ensaios clínicos randomizados. É um instrumento que possui validação internacional, alta reprodutibilidade, capaz de detectar mudança com o tratamento e testado em uma grande coorte de pacientes (SEROR e cols., 2015).

Em 2012, o ESSDAI foi aplicado em 62 pacientes portadores de SJP acompanhados no ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) visando sua adaptação/validação transcultural para a língua portuguesa. O método apresentou forte e significativa correlação intraclasse representando elevada reprodutibilidade e boa concordância entre os observadores. Nos domínios cutâneo e renal foram identificados os maiores valores de concordância. Conclui-se que a versão portuguesa do ESSDAI é adaptável, reprodutível e válida, assim como conseguiu diferenciar pacientes com doença inativa de pacientes em atividade (SERRANO e cols., 2013).

Na tabela 3 é descrito a pontuação e os itens utilizados para avaliar o acometimento renal na SJP.

Tabela 3 – Domínio Renal do ESSDAI

Obs. Atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis (sequela) do que à atividade da doença ou o envolvimento renal não relacionado à doença. Se a biópsia for feita, favor classificar a atividade baseada, primeiramente, nas características histológicas

<i>Nenhuma atividade</i>	<p>Ausência de envolvimento renal ativo no momento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinúria < 0,5g/d, nenhuma hematuria, nenhuma leucocitúria, nenhuma acidose ou • Proteinúria estável de longa duração devido ao dano/sequela 	Zero
<i>Atividade baixa</i>	<p>Evidência de envolvimento específico da atividade renal, limitada a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidose tubular sem insuficiência renal ou • Envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Com proteinúria (entre 0,5 e 1g/dl) e ✓ Sem hematuria ou insuficiência renal (TFG ≥ 60ml/min) 	Um
<i>Atividade moderada</i>	<p>Atividade renal moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidose tubular com insuficiência renal (TFG < 60ml/min) ou • Envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Com proteinúria entre 1 e 1,5gdl e ✓ Sem hematuria ou insuficiência renal (TFG ≥ 60ml/min) ou • Evidência histológica: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Glomerulonefrite e/ou ✓ Infiltração intersticial linfóide importante 	Dois
<i>Atividade alta</i>	<p>Atividade renal alta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Proteinúria > 1,5g/dl e/ou ✓ Hematuria e/ou ✓ Insuficiência renal (TFG < 60ml/min) ou • Evidência histológica de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Glomerulonefrite proliferativa ou ✓ Crioglobulinemia relacionada ao envolvimento renal 	Três

Fonte: SERRANO e cols., 2013.

5.3.1 Tratamento da Nefrite Tubulointersticial

O tratamento de suporte da NTI consiste na reposição oral de bicarbonato e ou citrato e íons, tais como potássio e fósforo nos casos de ATR tipo 1 e na síndrome de Fanconi.

O aumento da hidratação, dieta sem restrição de sal, reposição de potássio, magnésio, uso de diuréticos poupadores de potássio (amilorida, espironolactona e triantereno) ou anti-inflamatórios (indometacina e ibuprofeno) podem auxiliar na condução da síndrome de Bartter. Na síndrome de Gitelman haverá necessidade de suplementação oral de potássio e magnésio.

No caso de diabetes insípido nefrogênico é necessária hidratação adequada do paciente, bem como redução da ingesta proteica e de sal. O uso de diuréticos tiazídicos isoladamente, ou em combinação com amilorida podem ser utilizados visando a redução do débito urinário, apesar de parecer um paradoxo. Além disso, a indometacina também pode ser utilizada com esse objetivo. Entretanto, o uso de anti-inflamatórios deve ser feito com cautela ou evitado em decorrência do risco de piora da TFG.

O manejo específico da NTI ainda é discutido na literatura e derivado de séries de casos ou estudos prospectivos com amostras pequenas. É baseado no uso de medicações imunossupressoras, porém, muito do conhecimento é extrapolado do uso com sucesso em outras doenças reumatológicas tais como o LES.

MARIPURI e cols., 2009, em Minnesota, avaliaram 24 pacientes de uma coorte de 7276 pacientes com SJP que haviam sido submetidos a biopsia renal. 17 (71%) apresentavam NTI e os demais foram diagnosticados com doenças glomerulares. Vinte pacientes foram inicialmente tratados com prednisona de 30 a 60mg em média por 30 semanas (4 a 52 semanas), e três receberam Rituximab no seguimento. Dezesesseis pacientes foram seguidos por mais de 12 meses após a biopsia renal, e destes, 14 permaneceram com a função renal estável ou tiveram uma melhora sustentada em 30% da TFG e da proteinúria, e 2 dos 16 casos progrediram de estágio na DRC (de 3 para 4). Dos 7 pacientes que se encontravam em DRC IV, nenhum progrediu para diálise. Esse estudo suporta que a NTI é o achado histopatológico

predominante de pacientes com SJP com envolvimento renal e que o tratamento com corticoides ou outros imunossupressores parece reduzir a velocidade de progressão da doença renal.

Em uma série de casos, EVANS e cols., 2016 avaliaram a resposta renal ao tratamento de 12 pacientes com NTI demonstrada por biópsia, e caracterizada por infiltrado linfocítico com predomínio de células T CD4+. Três pacientes tinham doença glomerular concomitante. Oito pacientes apresentavam ATR tipo 1 e a presença de disfunção tubular proximal (proteinúria tubular e fosfatúria) foi demonstrada em 5 casos. Nove pacientes já apresentavam DRC estágio 3 ou 4. Onze pacientes foram tratados com micofenolato (1000 a 1500 mg/dia) e 1 com azatioprina (dose 50-75 mg/dia). Nove pacientes receberam um curso de corticoide associado, com prednisona (dose média de 10 mg, 5 a 20mg) por 3 a 6 meses, sendo que 4 permaneceram com dose de 7,5mg (5-10 mg) após. A média da duração da imunossupressão foi de 2 anos. Após o tratamento, exceto 1 caso, todos os demais permaneceram com a função renal estável ou obtiveram melhora significativa na TFG, assim como redução nos níveis séricos de IgG.

Um estudo multicêntrico retrospectivo avaliou 95 pacientes com acometimento renal pela SJP diagnosticados por biópsia renal. A NTI foi identificada em 93 casos (97,9%) e a TFG < 60 mL/min/1.73m² foi encontrada em 82 casos (86,3%). Oitenta e um pacientes foram tratados, 60 com corticosteroides apenas (dose média/dia de 55mg de prednisona, com desmame gradual entre 6 e 12 meses) e 21 com imunossupressores associados, a maior parte com Rituximab. Apesar de importante fibrose intersticial na biópsia renal, houve melhora significativa da TFG em um follow-up de 12 meses (TFG inicial 49.9 vs. TFG no baseline de 39,8 mL/min/1.73m², p<0,001), e não houve diferença entre os esquemas de tratamento. Apenas 4 pacientes evoluíram para DRC estágio final. Os autores sugerem que os pacientes a corticoterapia seja a droga de escolha para o tratamento dos pacientes com NTI, e outros agentes imunossupressores, como o Rituximab, sejam guardados para recidivas ou casos refratários, ou em casos com glomerulopatias superposta a NTI (como a GNMP associado a crioglobulinas).

A sociedade brasileira de Reumatologia recomenda como primeira linha de tratamento para NTI nos pacientes com SJP a suplementação de potássio e bicarbonato. A

segunda linha, engloba o uso de corticoterapia oral ou intravenosa, e como terceira linha de tratamento o uso de imunossupressores. Importante ressaltar, que todos os tratamentos considerados possuem nível C de evidência (VALIM e cols., 2015).

5.3.2 Tratamento das Glomerulopatias

O tratamento das glomerulopatias difere conforme o tipo histopatológico da lesão apresentada.

Na coorte de JASIEK e cols., havia 14 pacientes com acometimento glomerular, sendo oito deles portadores de GNMP em associação crioglobulinas. Conforme descrito anteriormente, houve acréscimo na TFG independente do tratamento instituído. Apenas um paciente portador de GESF em associação com NTI evoluiu para DRC estágio final. Apesar de não ter havido diferença entre o uso de corticoide isolado ou com imunossupressores, os autores sugerem a adição do imunossupressor (Rituximab) ao tratamento, haja visto a gravidade de apresentação desses casos e inferindo os resultados de um estudo multicêntrico (CryoVasc Survey) para o tratamento da crioglobulinemia.

GOULES e cols., 2013, analisou a resposta terapêutica em 17 pacientes com glomerulopatias tratados conforme o julgamento clínico com distintos esquemas. Dentre as induções de imunossupressão, foram utilizadas: pulsos intravenosos de ciclofosfamida na dose de $1\text{g}/\text{m}^2$ de superfície corpórea associados a 1g de metilprednisolona; metilprednisolona oral como monoterapia (dose de 0,5-0,75mg/kg/dia) ou em combinação com imunossupressores (azatioprina 2mg/kg/dia ou 2-3mg/kg/dia de ciclosporina); 3 ciclos de Rituximab com infusão de 1g a cada 14 dias por ciclo e repetido a cada 6 meses. Os resultados foram:

- Corticoterapia isolada: composto por 2 casos de GNMP, 1 GM e 2 com glomerulonefrite proliferativa mesangial obteve remissão em todos os casos.

- Corticoterapia e ciclofosfamida: composto por 6 casos de GNMP e 3 com glomerulonefrite proliferativa mesangial, e ocorreu remissão em 7 casos e 2 evoluíram para DRC estágio final.
- Corticoide com azatioprina: composto por 1 caso de GM e 1 com glomerulonefrite proliferativa mesangial, a remissão foi obtida nos 2 casos.
- Rituximab: foi a escolha para 1 caso de glomerulonefrite proliferativa mesangial, com remissão do quadro.

A sociedade brasileira de Reumatologia propõe como primeira linha de tratamento para os casos de glomerulopatia em pacientes com SJP a metilprednisolona intravenosa associada a ciclofosfamida. Além disso, sugere ciclosporina e azatioprina como opções nos casos leves e moderados. Terapia de depleção de células B (Rituximab) é descrito como terceira linha e reservado para casos refratários. Assim como na NTI, o nível de evidência é C em todas as opções descritas (VALIM e cols., 2015).

6 CASOS CLÍNICOS

Nenhum dos casos descritos a seguir apresentam critérios para causas secundárias de SS, como outras doenças autoimunes (LES, artrite reumatoide e esclerodermia), assim como não preenchem os critérios de exclusão da doença, conforme descrito previamente.

6.1 CASO 1

Paciente feminina, 54 anos, parda, iniciou acompanhamento no ambulatório de nefrologia do HUCAM em 2017 em decorrência de quadro de nefrolitíase de repetição desde 2012, com necessidade de abordagem urológica. De antecedentes, apresentou tireotoxicose (Hashimoto?), diagnosticada aos 7 anos de idade, que evoluiu com hipotireoidismo pós iodo¹³¹, psoríase, enxaqueca, menopausa precoce aos 38 anos e osteopenia. Possui história familiar de nefrolitíase em dois irmãos, sendo que um apresentava nefrocalcinose em tomografia computadorizada de abdome e evoluiu para DRC dialítica. Os exames iniciais do ambulatório (Tabela 3) identificaram: ultrassom renal com sinais de nefrocalcinose e urina de 24h com hipocitratúria. Questionada em relação a sintomas sicca, a mesma relatou presença de xerostomia e xeroftalmia de longa data (desde os 49 anos). Não havia acidose sistêmica ou hipocalemia, o pH urinário da primeira urina da manhã foi de 7,0, com presença de cristais de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio, sem outras anormalidades do sedimento urinário. O diagnóstico de ATR parcial foi confirmado através do teste de acidificação urinária. Ritmo de filtração glomerular de 87 mL/min/1,73m² (creatinina 0,76 mg/dL) e ausência de proteinúria.

Os critérios para diagnóstico de SSP incluíram: Teste de Schirmer, fluxo salivar positivos e anti-Ro positivos. Pendente realização de biópsia salivar.

6.2 CASO CLÍNICO 2

Paciente feminina, 49 anos, branca, portadora de nefrolitíase de repetição com primeiro episódio aos 36 anos, múltiplas abordagens urológicas (5 sessões de litotripsia extracorpórea e 1 cirurgia para nefrolitotomia percutânea). Além disso, apresentava infecções urinárias de repetição. Encontrava-se em seguimento no ambulatório de nefrologia geral desde 2010, sendo encaminhada ao ambulatório de litíase/tubulopatias em 2017 para acompanhamento e investigação etiológica. Referiu também artralgia mãos, punhos e cotovelos. História familiar de tia paterna e sobrinha positiva para nefrolitíase (uma tia, dois primos e uma sobrinha).

A avaliação laboratorial inicial (Tabela 3) demonstrava antecedente de acidose metabólica hiperclorêmica (ânion gap sérico normal), associada a hipocalcemia, com ânion gap urinário positivo e pH urinário persistentemente alcalino. Estudo ultrassonográfico revelava acentuada nefrocalcinose bilateral com inúmeros cálculos bilaterais, caracterizando um quadro de ATR tipo 1 completa. Interrogada em relação a sintomas de sicca a paciente confirmou xeroftalmia, xerostomia e hipohidrose de longa data (desde a adolescência), sendo solicitado investigação para SJP. A paciente já apresentava creatinina plasmática de 1,5 mg/dL RFG 40,5 mL/min/1,73m², Doença Renal Crônica-DRC estágio 3B), e urina de 24h revelou hipocitratúria, hiperoxalúria e proteinúria tubular de 1,9g. Urocultura negativa. Foi submetida a biópsia renal: material insuficiente – discreto infiltrado inflamatório intersticial e atrofia tubular, com frequentes concreções de cálcio intratubular. Os anticorpos anti-RO/SSA e anti-La/SSB e o fluxo salivar negativos.

Os critérios para diagnóstico de SSP incluíram: Teste de Schirmer positivo e biópsia de glândula salivar compatível com SS (Grau 4 Chisholm-Mason).

6.3 CASO CLÍNICO 3

Paciente, 40 anos, feminina, branca, com queixa principal de nefrolitíase de repetição (desde 2012), e necessidade de abordagem urológica em duas ocasiões (ureterolitotripsia e nefrolitotripsia percutânea). Comorbidades: SJP com diagnóstico há 8 anos, quadro inicial de síndrome sicca, artralgia e lesões pele em membros inferiores sugestiva de vasculite. Relatou que um irmão possui história de dois

episódios de nefrolitíase. Imagens, ultrassom e tomografia de demonstravam nefrocalcinose e múltiplos cálculos renais. Exames laboratoriais: ausência de acidose sistêmica, pH urinário da primeira urina da manhã de 7,0, com cristais de oxalato e fosfato de cálcio, sem outras alterações do sedimento urinário, urocultura negativa. Urina de 24h com hipocitratúria e proteinúria tubular de 279 mg (beta 2-microglobulina urinária aumentada). RFG 84 mL/min/1.73m² (creatinina 0,86 mg/dL). O diagnóstico de ATR tipo I parcial foi confirmado pelo teste de acidificação urinária.

Os critérios para diagnóstico de SSP incluíram: Teste de Schirmer, fluxo salivar positivos e anti-Ro positivos. Pendente realização de biópsia salivar.

6.4 CASO CLÍNICO 4

Paciente, 45 anos, feminina, negra, internada na emergência em decorrência de quadro de tetraparesia flácida com necessidade de assistência ventilatória mecânica. Inicialmente tratada como síndrome de Guillain-Barré com uso de dexametasona e imunoglobulina. Exames admissionais: Gasometria com acidose metabólica com hipocalcemia grave (1,6 mEq/L) e lesão renal aguda. Tomografia de crânio, ressonância magnética de crânio e líquido cefalorraquidiano sem alterações. Transferida para a enfermaria de nefrologia para investigação adicional. Constatada acidose metabólica hiperclorêmica (anión gap sérico normal), pH urinário persistentemente alcalino (7,0-8,0) e anión gap urinário positivo, caracterizando quadro de ATR, e na ausência de alterações de túbulo proximal, junto a hipocalcemia, sugestiva de ATR tipo I. Antecedente de artrite de articulações interfalângicas e punho, e relato de olho seco desde a adolescência referida durante avaliação oftalmológica, apesar de negar queixas de síndrome sicca. História de hidradenite de repetição em região axilar. USG de rins e vias urinárias sem alterações. Diante do disso, foi rastreada para SJP. Teste de Schirmer e fluxo salivar foram negativos, anti-La reator, anti-Ro negativo.

Os critérios para diagnóstico de SSP incluíram: Biópsia de glândula salivar compatível com SS (Grau 4 Chisholm-Mason) e teste da fluoresceína positivo.

6.5 DISCUSSÃO

Os quatro casos relatados são do sexo feminino fato que corresponde com a literatura em que a doença possui prevalência desproporcional no sexo feminino em relação ao masculino, alcançando em algumas séries a proporção de 20:1. Houve predominância na raça caucasiana, que representa 50% da nossa amostra, em concordância com os trabalhos internacionais. Entretanto, não é possível extrapolar tal resultado para a população brasileira que possui elevado grau de miscigenação. A idade média das pacientes (47 anos) também coincidiu com a faixa de maior incidência entre a quarta e quinta década de vida. O acometimento glandular exócrino, expresso pela síndrome sicca, foi relatado pela maioria das pacientes (75%). Acometimento extra glandular, excluindo o renal, foi relatado em duas pacientes, uma com artrite e outra com artralgia e vasculite. Um dado pouco descrito e pouco compreendido é a associação de SJP e hidradenite supurativa. Os estudos hipotetizam que ocorra um desbalanço no sistema imune, conseqüentemente gerando uma supressão inadequada do processo inflamatório nos folículos pilosos e áreas intertriginosas (MARTORELL e cols., 2015; MACGOVERN e cols., 1996). Tal queixa, presente de repetição no caso 4 em área de axilas.

Dos três casos com nefrolitíase e nefrocalcinose, dois foram diagnosticados com SJP cerca de 7,6 anos após a investigação inicial do quadro renal, e um caso já apresentava o diagnóstico de SJP há 8 e o quadro de nefrolitíase e nefrocalcinose há 6 anos. Esses dados nos sugere um atraso tanto por parte de nefrologistas quanto reumatologistas na identificação do envolvimento renal pela SJP.

O acometimento tubular é descrito na literatura como a principal forma de envolvimento renal na SJP, e a principal forma de apresentação é através da ATR tipo 1, chegando a 30-70% dos casos. A ATR tipo 1, seja associada a nefrolitíase/nefrocalcinose, com ou sem hipocalcemia, ou a paralisia hipocalêmica episódica, esteve presente nos quatro casos. Metade da amostra apresentou ATR tipo 1 completa com hipocalcemia, enquanto os outros dois casos revelaram serem portadores de ATR tipo 1 parcial ou incompleta sem hipocalcemia. Estes, foram diagnosticados após realização do teste de acidificação urinária com furosemida e fludrocortisona.

A hipocitratúria, em associação com a ATR tipo 1, estava presente em todos os casos com nefrolitíase e nefrocalcinose e a proteinúria tubular, em nossa amostra, foi encontrada nos casos 2, 3 e 4. O déficit de concentração urinária foi encontrado em 100% da amostra, traduzido por uma osmolaridade < 600 mOsm/kgH₂O na primeira amostra da urina da manhã.

O ESSDAI renal no primeiro caso foi de 1 (atividade baixa), no segundo caso foi de 2 (atividade moderada), no terceiro caso foi de 1 (atividade baixa) e no quarto caso foi de 2 (atividade moderada). Todos os casos são considerados como tendo DRC, visto que o acometimento tubular, mesmo sem alterações da TFG, é parte do conceito de DRC. Os casos 1 e 3 apresentam DRC estágio 2, enquanto o caso 2, DRC estágio 3b. O caso 4 apresentou lesão renal aguda (LRA) na época do diagnóstico, com recuperação completa da TFG após as intervenções terapêuticas, sendo classificado como DRC estágio 1.

Do ponto de vista de autoanticorpos, todos apresentaram FAN reator, o anti-Ro/SSA foi reator em 50%, anti-La/SSB foi reator em 75% e o FR foi reator em 75%. No caso 4 em que apenas o anti-La foi reator, questionamos um falso negativo relacionado ao anti-RO/SSA. Conforme descrito na literatura, cerca de 12 a 20% dos casos de ATR tipo 1 pela SJP podem ter os autoanticorpos anti-Ro/SSA negativo. Dois dos quatro casos da nossa amostra se enquadra nesse cenário.

Duas pacientes receberam tratamento com imunossupressão: o caso 2 foi iniciado azatioprina, entretanto, devido ao curto período de uso, ainda não dispomos de parâmetros para avaliar resposta terapêutica. O caso 4 recebeu doses elevadas de corticoterapia (dexametasona) e imunoglobulina pela suspeita inicial de síndrome de Guillain-Barré. Apresentou resposta do ponto de vista renal, com resolução da LRA e melhora da acidemia. A hipocalcemia melhorou parcialmente, recebeu alta hospitalar com creatinina de 0,67mg/dL e reposição de potássio. Todavia, cerca de 2 meses após a imunossupressão, voltou a apresentar acidose e piora da hipocalcemia, com necessidade de introdução de citrato de potássio.

A tabela 4 descreve os achados dos quatro casos descritos de forma comparativa, facilitando a visualização e análise laboratorial e clínica.

Tabela 4 – Características clínicas, laboratoriais e anatomopatológicas dos casos seguidos no ambulatório de nefrologia do HUCAM

Características clínico-laboratoriais e anatomopatológicas		Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Idade/sexo/raça		54/♀/Parda	49/♀/Branca	40/♀/Branca	45/♀/Negra
Apresentação clínica		Nefrolitíase	Nefrolitíase	Nefrolitíase	Paralisa flácida (tetraparesia)
Síndrome sicca		Presente	Presente	Presente	Ausente
Exames iniciais					
<ul style="list-style-type: none"> • Cr (mg/dL) • TFG (CKD-EPI - mL/min/1,73m²) 		0,76 87	1,5 41	0,86 84	0,67 127
• Presença de hipocalcemia (mEq/L)		Não	Sim (3,3)	Não	Sim (1,6)
<ul style="list-style-type: none"> • Gasometria arterial: <ul style="list-style-type: none"> ○ Acidose ○ Bicarbonato (mEq/L) 		Não	Sim 13,9	Não	Sim 13,3
• Anion Gap sérico / urinário		Dispensável	Normal/Positivo	Dispensável	Normal/Positivo
• EAS (1ª urina da manhã)	• pH persistentemente > 5,5	+	+	+	+
	• Densidade • Osmolaridade (mOsm/L)	1,007 240	1,010	1,015 500	1,015
	• Glicosúria	-	-	-	-
	• Sedimento	Cristais oxalato e fosfato de cálcio	Cristais oxalato e fosfato de cálcio	Cristais oxalato e fosfato de cálcio	Cilindros granulosos
• Urina 24h	• Hipercalcúria (>200mg)	-	-	+	-
	• Hipocitratúria (<320mg)	+	+	+	Pendente
	• Proteinúria (>150mg): ○ Tubular (T) ○ Glomerular (G)	-	T (1900mg)	T(279mg)	T ? (500mg)
• Teste de acidificação urinária (incapacidade de reduzir o pH<5,3 após furosemida + fludrocortisona)		+ 8,0->5,5 (ATR 1 parcial)	Dispensável (ATR completa)	+ 7,5->7,0 (ART parcial)	Dispensável (ATR completa)
• Auto anticorpos	Ro/La	+/+	-/-	+/+	(-?)/+
	FAN	+	+	+	+
	FR	+	Pendente	+	+
	Hipergamaglobulinemia	-	Pendente	+ (IgG e IgA)	+(IgG)
	Complemento	C3↓	nl	C4↓	nl
<ul style="list-style-type: none"> • Teste de Schirmer • Fluxo salivar • Teste da fluoresceína 		+	+	+	- - +
• Biópsia de glândula salivar		Pendente	+	Pendente	+
• Ultrassom renal (Nefrocalcinose)		+	+	+	-
• Biópsia renal		Não	Material insuficiente – discreto infiltrado inflamatório intersticial e atrofia tubular, com frequentes concreções de cálcio intratubular	Não	Não
• ESSDAI – Domínio Renal		1	2	1	2

7 CONCLUSÃO

A SJP é uma patologia considerada rara e pouco estudada em nosso país, tanto do ponto de vista epidemiológico como clínico, apesar de ser a segunda mais prevalente dentre as doenças reumatológicas.

O acometimento sistêmico é bastante significativo, estando presente na imensa maioria dos pacientes segundo alguns estudos e com uma gama de órgãos alvo. O envolvimento extraglandular pode ocorrer em qualquer fase da doença. Nos casos em que ocorre previamente aos sintomas sicca, ou quando os mesmos são de baixa intensidade (SJP oculta), o diagnóstico e tratamento podem ser retardados.

O envolvimento renal é de grande relevância devido à grande morbidade para o paciente, como por exemplo na ATR tipo 1 com múltiplas intervenções urológicas por nefrolitíase ou em casos mais graves como a paralisia hipocalêmica, que na ausência de suporte ventilatório pode levar ao óbito. Além disso, o acometimento insidioso da NTI pode retardar o diagnóstico e o acompanhamento nefrológico, com risco de progressão da DRC para estágios avançados.

Diante de tais fatos, se torna pertinente a formulação de um protocolo de screening visando o diagnóstico precoce e conseqüentemente, evitando a progressão da doença renal.

Um estudo propõe que pacientes portadores de SJP com acometimento sistêmico realizem anualmente dosagem sérica de creatinina, potássio, bicarbonato e cloreto e urina tipo I da manhã com dosagem de pH, osmolaridade urinária, glicose e relação proteína/creatinina. Caso seja detectado anormalidades a frequência passa a ser semestral com dosagem sérica de creatinina, potássio, bicarbonato, cloreto, fosfato, ácido úrico; urina tipo I da manhã com mensuração de pH, osmolaridade urinária, glicosúria; em urina de 24h proteinúria, creatinúria, calciúria, citratúria; urocultura; USG de rins e vias urinárias e avaliação de biópsia renal (FRANÇOIS; MARIETTE, 2016).

O screening proposto para uso no ambulatório de reumatologia do HUCAM é dividido em três áreas:

1. A primeira área consiste em uma **anamnese** direcionada para os sintomas e sinais de lesão tubular ou glomerular tais como: nictúria, poliúria, espumúria, hematúria, nefrolitíase e hipertensão.

2. A segunda área destina-se ao **rastreio laboratorial inicial** através da dosagem anual sérica de gasometria venosa (bicarbonato), cloro, sódio, potássio e creatinina. No quesito urinário: EAS (elementos anormais e sedimento) com avaliação de densidade, pH, proteinúria, glicosúria e sedimento urinário; osmolaridade urinária ou dosagem de sódio, potássio, ureia e glicose urinários em amostra isolada; relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina. Nos casos em que há história de nefrolitíase deverá ser realizado ultrassom de rins e vias urinárias.

3. A terceira área refere-se ao **rastreio secundário**, e é reservada para os casos com alteração laboratorial no rastreio inicial. O screening laboratorial passa a ser com dosagens séricas de creatinina, ureia, gasometria venosa (bicarbonato), cloro, sódio, potássio, ácido úrico, cálcio, magnésio, fósforo, dosagem de complemento (C3 e C4), dosagem de crioglobulinas, sorologias (HIV, hepatites B e C, sífilis), ANCA e anti-DNA. Na urina de 24h: creatinúria, calciúria, citratúria, proteinúria, $\beta 2$ microglobulina, albuminúria, sódio potássio, ureia, glicose, magnésio, cloro, oxalúria, ácido úrico e pesquisa de eosinófilos; EAS (densidade, pH, proteinúria, glicosúria e sedimento urinário com pesquisa de dismorfismo eritrocitário), osmolaridade urinária ou dosagens de sódio, potássio, glicose e ureia urinários; urocultura. Além disso, USG de rins e vias urinárias para todos os pacientes e avaliação de biópsia renal de forma individualizada. Nos casos de nefrolitíase/nefrocalcinose com suspeita de ATR tipo 1 parcial o paciente deverá ser submetido ao teste de acidificação com furosemida e fludrocortisona. Os casos com alterações no rastreio inicial devem ser encaminhados para acompanhamento conjunto com o serviço de nefrologia da instituição.

Após aplicação do screening acima, os pacientes serão divididos conforme as definições diagnósticas específicas do envolvimento renal (doenças tubulointerciais ou glomerulares), e a propedêutica laboratorial do seguimento será variável conforme o caso em questão.

REFERÊNCIAS

ALAMANOS, Y. e cols. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982–2003. **Rheumatol. Oxf. Engl.**, v.45, p.187–191, 2006.

AMARANTE, G.B.D. e cols. Renal tubular dysfunction in patients with primary Sjögren syndrome. **Clinical Nephrology**, v. 81, n. 3, p. 185-191, 2014.

BAER, A. N. e cols. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjögren's syndrome. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 74, p.1557–1561, 2015.

BIBERFELD, P. e cols. Human herpesvirus-6 (HHV-6,HBLV) in sarcoidosis and lymphoproliferative disorders. **J. Virol. Methods**, n.21, p. 49–59,1988.

BIRLIK, M. e cols. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. **Int. J. Clin. Pract.**, v. 63, p.954–961, 2009.

BOTH, T. e cols. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness – From pathophysiology to diagnosis and treatment. **International Journal of Medical Sciences**, n. 14, v. 3, p. 191-200, 2017.

BOWMAN, S.J. e cols. Estimating Indirect Costs in Primary Sjögren's Syndrome. **J. Rheumatol.**, v.37, n. 5, p. 1010-1015, 2010.

BRITO-ZERÓN, P. e cols. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force clinical recommendations. **Expert Rev. Clin. Immuno**, v. 12, p.137–156, 2016.

BRITO-ZERÓN, P. e cols. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 75, p. 348–355, 2016.

CALLAGHAN, R. e cols. Direct healthcare costs and predictors of costs in patients with primary Sjögren's syndrome. **Rheumatology**, v. 46, p.105–111, 2007.

CARR, A. J. e cols. Sjögren's syndrome — an update for dental practitioners. **Br. Dent. J.**, v.213, p.353–357, 2012.

DEFRANCO, P.E. e cols. Absence of Vacuolar H⁺-ATPase Pump in The Collecting Duct of a Patient With Hypokalemic Distal Renal Tubular Acidosis and Sjögren's Syndrome. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 6, p. 295-301, 1995.

DHAYAT, N.A. e cols. Furosemide/Fludrocortisone Test and Clinical Parameters to Diagnose Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis in Kidney Stone Formers. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v.12, p.1-11, 2017.

EVANS, R. e cols. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. **Rheumatology**, v. 54. p. 1541-1548, 2015.

EVANS, R.D.R. e cols. Tubulointerstitial nephritis in primary Sjögren syndrome: clinical manifestations and response to treatment. **BioMed Central Musculoskeletal Disorders**, v. 12, n. 2, p. 1-9, 2016.

FRANÇOIS, H.; MARIETTE, X. Renal Involvement in primary Sjögren Syndrome. **Nature Reviews Nephrology**, v. 12, p. 82-93, 2016.

GHAFOOR, M. Sjögren's Before Sjögren: Did Henrik Sjögren (1899-1986) Really Discover Sjögren's Disease?. **J. Maxillofac. Oral Surg.**, v.11, n.3, p.373-374, jul., 2012.

GOMES, R.S. e cols. Síndrome de Sjögren primária. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v.3, n. 8, p. 254-265, 2010.

GOULES, A.V. e cols. Clinically Significant Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome. **Arthritis & Rheumatism**, v. 65, n. 11, p. 2945-2953, 2013.

GU, X. e cols. Acquired Gitelman syndrome in a primary Sjögren syndrome patient with a SCL12A3 heterozygous mutation: A case report and literature review. **Nephrology**, v. 22, p. 652-655, 2017.

HAAHEIM, L. R. e cols. Serum antibodies from patients with primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus recognize multiple epitopes on the La(SS-B) autoantigen resembling viral protein sequences. **Scand. J. Immunol**, n. 43, p. 115–121, 1996.

HORVATH, I.F. e cols. Clinical Course, Prognosis, and Cause of Death in Primary Sjögren's Syndrome. **Journal of Immunology Research**, p. 1-8, 2014.

JARA, L. e cols. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. **Clin. Rheumatol.**, v. 26, n. 10, p.1601-1606, 2007.

JASIEK, M. e cols. A multicenter study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjogren's Syndrome. **Rheumatology (Oxford)**, v. 56, n. 3, p. 362-370, 2017.

JOHNSON, E.O., MOUTSOPOULOS, H.M. Neuroendocrine manifestations in Sjögren's syndrome. Relation to the neurobiology of stress. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 917, p.797-808, 2000.

JONSSON, R. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome. **JAMA**, n. 310, p.1854–1855, 2013.

KASSAN, S.S., MOUTSOPOULOS, H.M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. **Arch Intern Med**, v. 164, n. 12, p.1275-1284, 2004.

KIVITY, S. e cols. Infection and autoimmunity in Sjögren's syndrome: a clinical study and comprehensive review. **J. Autoimmun.**, n. 51, p. 17–22, 2014.

KUO, C.F. e cols. Familial risk of Sjögren's syndrome and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population study. **Arthritis Rheumatol.**, n. 67, p.1904–1912, 2015.

MARIPURI, S. e cols. Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: A Clinicopathologic Study. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 4, p. 1423-1431, 2009.

MARTORELL, A. e cols. An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 106, n. 9, p. 703-715, 2015.

MCGOVERN, T.W.; ERICKSON, A.R.; FITZPATRICK, J.E. Sjögren's Syndrome plasma cell panniculitis and hidradenitis. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 23, p. 170-174, 1996.

MOUTSOPOULOS, H.M.; TZIOUFAS, A.G. Sjögren's Syndrome. **Harrison's Principles of Medicine 18^a ed.**, cap. 324, p. 2770-2773, 2012.

NAKAMURA, H. e cols. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjögren's syndrome. **Arthritis Rheumatol**, n.67, p.1096–1106, 2015.

NEZOS, A.; MAVRAGANI, C.P. Contribution of Genetic Factors to Sjögren's Syndrome and Sjögren's Syndrome Related Lymphomagenesis. **Journal of Immunology Research**, p. 1-12, 2015.

PILLEMER, S.R., MATTESON, E.L., JACOBSSON, L.T., e cols. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. **Mayo Clin. Proc.**, v.76, p.593–599, 2001.

PLESIVCNIK, N. M., e cols. Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia. **Ann. Rheum. Dis.**, v.63, p. 874–876, 2004.

QIN, B. e cols. Epidemiology of primary Sjögren's Syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 0, p.1–7, 2014.

RAMOS-CASALS, M. e cols. Characterization of systemica disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. **Rheumatology**, v. 54, p. 2230-2238, 2015.

RAMOS-CASALS, M. e cols. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). **Rheumatology (Oxford)**, v. 53, p. 321–331, 2014.

RAMOS-CASALS, M., TZIOUFAS, A. G.; FONT, J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 64, p. 347–354, 2005.

REN, H. e cols. Renal involvement and follow up of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. **J. Rheumatol.**, v.35, p.278-284, 2008.

ROUTSIAS JG, TZIOUFAS AG. Sjögren's syndrome--study of autoantigens and autoantibodies. **Clin. Rev. Allergy Immunol.**, v.32, n. 3, p. 238-251, 2007.

RUCHIKA, P.; SHAHANE, A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. **Clinical Epidemiology**, n. 6, p. 247-255, 2014.

SEROR, R. e cols. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. **Rheumatic & Musculoskeletal Diseases Open**, v. 1, p. 1-9, 2015.

SERRANO, E.V. e cols. Adaptação transcultural do "EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)" para a língua portuguesa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 6, p. 483-493, 2013.

SINGH, A.G.; SINGH, S.; MATTESON, E.L. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies **Rheumatology**, v.55, p. 450-460, 2016.

SHIBOSKI, C.H. e cols. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome. **Arthritis & Rheumatology**, p. 1-11, 2016.

STEFANSKI, A.L e cols. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome . **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 114, p. 354-361, 2017.

TZIOUFAS, A. G., KAPSOGEORGOU, E. K., MOUTSOPOULOS, H. M. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: what we know and what we should learn. **J. Autoimmun.**, n. 39, p.4–8, 2012.

TZIOUFAS AG, MOUTSOPOULOS HM. Sjögren's syndrome. In: Hochberg MC, (editor). **Rheumatology**, p. 1431-43, 2003.

VALIM, V. e cols. Prevalência da síndrome de Sjögren primária em importante área metropolitana no Brasil. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 53, n.1, p. 24–34, 2013.

VALIM, V. e cols. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome. **Reumatologia**, v. 55, n. 5, p. 446-457, 2015.

WALSH, S.B. e cols. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. **Kidney International**, v. 71, p. 1310-1316, 2007.

WARTZ, I.E. e cols. De-ubiquitination and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF- κ B signaling. **Nature**, v. 430, n. 7000, p. 694–699, 2004.

ZERÓN, P.B. e cols. Sjögren Syndrome. **Nature**, v. 2, p.1-20, 2016.

ZHANG, N.Z., SHI, C.S., YAO, Q.P., e cols. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China. **J. Rheumatol.**, v. 22, p. 659–661, 1995.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Protocolo proposto para screening de acometimento renal na SJP



Protocolo para screening de acometimento renal na SJP



Nome:

Registro:

Idade:

Tempo de SJP:

Anamnese

- () Nictúria () Poliúria () Espumúria () Hematúria () Nefrolitíase () Hipertensão
 () DM () Outras doenças renais: _____

1. Rastreo Laboratorial Inicial / Anual

Amostra sérica:

- Gasometria venosa (bicarbonato), cloro, sódio, potássio e creatinina

Amostra de urina isolada (1ª urina da manhã):

- EAS (densidade, pH, proteinúria, glicosúria e sedimento urinário)
- Osmolaridade urinária (ou dosagens de sódio, potássio, ureia e glicose)
- Relação proteína/creatinina

***Ultrassom de rins e vias urinárias:** caso anamnese positiva para nefrolitíase de repetição

2. Rastreo Laboratorial Secundário (caso alterações no anual)

Amostra sérica:

- Creatinina, ureia, gasometria venosa (bicarbonato), cloro, sódio, potássio, ácido úrico, cálcio, magnésio, fósforo, albumina, colesterol total e frações, dosagem de complemento (C3 e C4), dosagem de crioglobulinas, sorologias (HIV, HBV, HCV e Sífilis), FAN, FR, ANCA e Anti-DNA

Urina de 24h:

- Creatinúria, calciúria, citratúria, proteinúria, B2-microglobulina, albuminúria, sódio, potássio, ureia, glicose, magnésio, cloro, oxalúria, ácido úrico e pesquisa de eosinófilos

Amostra de urina isolada (1ª urina da manhã):

- EAS (densidade, pH, proteinúria, glicosúria e sedimento urinário)
- Pesquisa de dismorfismo eritrocitário, caso hematúria
- Osmolaridade urinária (ou dosagens de sódio, potássio, ureia, glicose)
- Urocultura

Ultrassom de rins e vias urinárias

3. Exames de Complementares

- Teste de acidificação urinária: na investigação de ATR 1 parcial ou incompleta (pacientes com nefrolitíase/nefrocalcinose e ausência de acidose sistêmica)
- Biópsia Renal (avaliação individualizada)

4. Seguimento laboratorial conforme as definições diagnósticas

- () Doenças glomerulares
 () Doenças tubulares e intersticiais : () NTI () ATR I () Nefrocalcinose () Nefrolitíase () Outras: