



**SÍNDROME DE SJÖGREN: REVISÃO DE LITERATURA DA FARMACOTERAPIA
E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Alliny Murielly Pereira Lemes

Orientadora: Profa. Ma. Laís de Brito Rodrigues

Trindade-GO

2021

CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES

**SÍNDROME DE SJÖGREN: REVISÃO DE LITERATURA DA FARMACOTERAPIA
E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Alliny Murielly Pereira Lemes

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Centro Universitário Goyazes como
requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Ma. Laís de Brito Rodrigues

Trindade - GO

2021

Alliny Murielly Pereira Lemes

**SÍNDROME DE SJÖGREN: REVISÃO DE LITERATURA DA FARMACOTERAPIA
E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Centro Universitário Goyazes como
requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Farmácia, aprovado pela
seguinte banca examinadora:

Profa. Ma. Laís de Brito Rodrigues
Centro Universitário Goyazes

Prof. Me. Hallison Ranieri Gonçalves Brito
Centro Universitário Goyazes

Prof. Dr. Paulo Andrade Lima
Universidade de Rio Verde

Trindade - GO

16/06/2021

SÍNDROME DE SJÖGREN: REVISÃO DE LITERATURA DA FARMACOTERAPIA E PERSPECTIVAS FUTURAS

Alliny Murielly Pereira Lemes¹
Laís de Brito Rodrigues²

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Sjögren, a qual (SS) é uma patologia pouco conhecida, embora seja uma das doenças inflamatórias reumáticas crônicas mais comuns, quase tão corriqueira quanto o lúpus eritematoso sistêmico. A SS é definida como uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, de natureza autoimune e de progressão lenta, que acomete principalmente as glândulas exócrinas, em particular as salivares e lacrimais. **OBJETIVOS:** Compreender a o tratamento farmacológico preconizado na síndrome de Sjögren e conhecer as perspectivas para novos tratamentos relacionados a essa patologia. **METODOLOGIA:** Estudo do tipo bibliográfico, exploratório realizado por meio de uma revisão de literatura. Os dados foram coletados através de buscas em bases de dados virtuais em saúde, na Biblioteca Virtual de Saúde – BVS, Sistema Latino-Americano e do Caribe de informação em Ciências da Saúde (LILACS), *National Library of Medicine* (MEDLINE), *Scielo*, *Pubmed*, banco de teses e livros. **RESULTADOS:** Com base nos resultados obtidos, pode-se perceber que a SS é muito pouco conhecida apesar de como já explanado acometer muitas pessoas, assim como, as formas de tratamento das mesmas são controvérsias e muitas vezes experimentais, fato este que demonstra a relevância e a suma importância da referida pesquisa. **CONCLUSÃO:** Sendo assim, diante dos fatos observados, conclui-se a importância de estudos mais aprofundados sobre a temática abordada e maiores avanços sobre seus tratamentos e medicações aos pacientes, reitera-se com isso a importância eminente do presente estudo para embasamento de pesquisas futuras outrora.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Sjögren. Doença autoimune. Patologia.

SJÖGREN SYNDROME: LITERATURE REVIEW OF PHARMACOTHERAPY AND FUTURE PERSPECTIVES

Alliny Murielly Pereira Lemes¹

Lais de Brito Rodrigues²

ABSTRACT

INTRODUCTION: Sjögren's Syndrome, which (SS) is a little-known pathology, although it is one of the most common chronic rheumatic inflammatory diseases, almost as common as systemic lupus erythematosus. SS is defined as a chronic inflammatory disease of the connective tissue, of an autoimmune nature and of slow progression, which mainly affects the exocrine glands, the salivary and lacrimal glands. **OBJECTIVES:** To understand the pharmacological treatment recommended in Sjögren's syndrome and to know the prospects for new treatments related to this pathology. **METHODOLOGY:** For this purpose, a bibliographic, exploratory study was carried out through a literature review. The data were collected through searches in virtual health databases, in the Virtual Health Library - VHL, Latin American and Caribbean Health Sciences Information System (LILACS), National Library of Medicine (MEDLINE), Scielo, Pubmed, bank of theses and books. **RESULTS:** Based on the results obtained, SS is truly little known despite how it has already been explained to affect many people, as well as the ways in which they are treated are controversial and often experimental, a fact that demonstrates the relevance and the paramount importance of that research. **CONCLUSION:** Therefore, in view of the facts observed, it is concluded the importance of more in-depth studies on the subject addressed and greater advances in their treatments and medications for patients, thus reiterating the eminent importance of the present study to support future research. once.

KEYWORDS: Sjogren's syndrome. Autoimmune disease. Pathology.

Acadêmico do Curso de Farmácia do Centro Universitário Goyazes.

²Orientadora: Profa. Ma. Lais de Brito Rodrigues docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Goyazes

“Uma coletânea de pensamentos é uma farmácia moral onde se encontram remédios para todos os males”.

VOLTAIRE

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma patologia pouco conhecida, embora seja uma das doenças inflamatórias reumáticas crônicas mais comuns, quase tão corriqueira quanto o lúpus eritematoso sistêmico. Segundo pesquisas, cerca de 400 mil brasileiros podem ter a doença, sendo que a maior parte deles ainda não foram diagnosticados (VALIM, JONSSON, 2015).

A SS é definida como uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, de natureza autoimune e de progressão lenta, que acomete principalmente as glândulas exócrinas, em particular as salivares e lacrimais. As glândulas afetadas são destruídas por infiltrados linfocitários, levando à redução, ou até interrupção, da produção de lágrimas e de saliva, provocando secura nos olhos e na boca, determinando os quadros clínicos de xerostomia e ceratoconjuntivite seca, respectivamente. Com menor frequência, pode apresentar manifestações sistêmicas, tais como acometimento cutâneo, respiratório, renal, hepático, neurológico e vascular (FREITAS et al., 2004; GOMES et al., 2010; SANTOS et al., 2013; BETIM, et al., 2016).

A doença apresenta maior incidência entre indivíduos na quarta e quinta décadas de vida, sendo as mulheres acometidas mais frequentemente do que os homens. Na infância, a síndrome de Sjögren é rara, e o diagnóstico muitas vezes é difícil e não lembrado (FILHO, 2007).

A SS só foi verdadeiramente reconhecida e aceita como doença reumatológica a partir de 1965, quando foi classificada em primária e secundária. A SS primária é caracterizada pelo acometimento apenas de glândulas salivares e lacrimais, enquanto a secundária ocorre quando a SS primária é acompanhada de outra doença autoimune, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico ou esclerodermia, sendo a primeira a doença mais comumente associada (FILHO, 2007; GOMES et al., 2010; VALIM, JONSSON, 2015; VALIM, et al., 2015).

O fato de que há maior incidência em mulheres, pode sugerir que as disfunções hormonais podem fazer parte do desenvolvimento da SS. Embora se reconheça que as combinações de fatores imunológicos, genéticos e ambientais tenham papel importante no desenvolvimento da doença, pouco ainda se sabe sobre a patogenia da SS em humanos (ALPÖZ et al., 2008; CAVANHA; SILVÉRIO-LOPES, 2018).

A SS tem um curso variável e um amplo espectro de manifestações clínicas, além disso muitos dos sintomas apresentados pelo paciente são inespecíficos. O diagnóstico da doença é geralmente difícil e tardio, porém a identificação precoce pode prevenir muitas complicações relacionadas à redução de função das glândulas. A deficiência na produção de lagrima pode levar a hiperemia ocular, defeitos epiteliais, aumento da quantidade de muco na superfície ocular, ceratite, úlceras de córnea e perfuração ocular em casos mais severos. As manifestações orais incluem: boca seca, cáries frequentes, necessidade de ingestão de líquidos durante a noite com consequente comprometimento na qualidade do sono, dificuldade na deglutição, aftas e úlceras na mucosa labial, infecções bucais, principalmente candidíase (GOMES et al., 2010; BETIM, et al., 2016).

O estabelecimento do diagnóstico da SS é fundamental para o início precoce do tratamento. Não há, até o momento, cura para a SS. A terapia tem dois objetivos: o alívio dos sinais e sintomas, com consequente melhora na qualidade de vida dos pacientes e a modificação do curso da doença a fim de que as sequelas sejam evitadas ou minimizadas (GOMES et al., 2010; BETIM, et al., 2016).

OBJETIVOS

Objetivo geral

O presente estudo teve por objetivo conhecer e documentar os principais tratamentos farmacológicos para a Síndrome de Sjögren.

Objetivos específicos

Com base no objetivo geral foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- Definir a Síndrome de Sjögren (SS);
- Compreender o tratamento convencional da SS;
- Descrever as classes farmacológicas úteis no tratamento da SS;
- Conhecer novas classes farmacológicas úteis no tratamento da SS.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo bibliográfico, exploratório realizado por meio de uma revisão de literatura. Os dados foram coletados através de buscas em bases de dados virtuais em saúde, na Biblioteca Virtual de Saúde – BVS, Sistema Latino-Americano e do Caribe de informação em Ciências da Saúde (LILACS), *National Library of Medicine* (MEDLINE), *Scielo*, *Pubmed*, banco de teses e livros. Para o acesso aos bancos de dados utilizou-se descritores específicos como: síndrome de Sjögren, tratamento farmacológico, perspectivas, xerostomia, ceratoconjuntivite seca, imunossupressores e farmacoterapia.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos originais disponibilizados na íntegra e na formato on-line, publicados no idioma português e língua inglesa no período compreendido entre os anos de 2006 e 2021. Os critérios de exclusão utilizados foram artigos que não correspondiam aos objetivos do estudo e com publicações anteriores ao ano de 2006.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi realizada leitura analítica dos artigos selecionados que possibilitou a organização dos assuntos por ordem de importância, visando à solução do problema pesquisado. A TABELA 1 é constituída por 8 (oito) artigos, no qual foram analisados os seguintes itens: título e autores, ano de publicação, objetivos e metodologia de pesquisa.

TABELA 1. Resumo dos artigos que descrevem o tratamento farmacológico da síndrome de Sjögren.

TÍTULO	AUTORES	ANO	OBJETIVOS	METODOLOGIA
O tratamento da síndrome de Sjögren	MAVRAGANI et al.	2006	Rever o tratamento farmacológico da síndrome de Sjögren	Revisão integrativa.
Síndrome de Sjögren primária	GOMES et al.	2010	Auxiliar o médico generalista a reconhecer o quadro clínico mais característico (envolvimento glandular) e possível envolvimento sistêmico da doença	Artigos publicados entre 1980 e 2009 foram selecionados no banco de dados do Medline através das palavras-chaves: Sjögren, diagnóstico e tratamento, assim como as diretrizes internacionais foram buscadas no link http://sumsearch.uthsca.edu . Adicionalmente, referências destes artigos, capítulos de livros e estudos históricos foram avaliados.
Síndrome de Sjögren	SANTOS et al.	2013	Descrever os principais sintomas, dados epidemiológicos, critérios diagnósticos e tratamentos disponíveis das alterações orais na síndrome de Sjögren	DESCRITORES: Síndrome de Sjögren/diagnóstico; Síndrome de Sjögren/terapia; Xerostomia; Ceratoconjuntivite seca.
Síndrome de Sjögren	SANTOS et al.	2013	Descrever os principais sinais e	Relato de caso.

primária – relato de caso	al.		sintomas clínicos da SS primária, os critérios para correto diagnóstico e relatar um caso clínico clássico da doença.	
Avaliação e tratamento da síndrome de Sjögren	VALIM et al.	2015	Orientar o manejo adequado e facilitar o acesso aos tratamentos para aqueles pacientes com adequada indicação de recebê-los.	Este artigo se baseou em uma revisão sistemática que incluiu 127 artigos. O tratamento do envolvimento glandular foi baseado em um alto nível de evidência, mas a maior parte das recomendações para manifestações sistêmicas foram baseadas em relatos de casos. Especialmente quando não há disponibilidade de evidências de alto nível, as recomendações elaboradas por um painel multidisciplinar de especialistas são uma referência importante para o tratamento de manifestações graves.
Recomendações para o tratamento da síndrome de Sjögren	VALIM et al.	2015	Orientar o manejo adequado e facilitar o acesso aos tratamentos para aqueles pacientes com adequada indicação de recebê-los,	Revisão sistemática da literatura nas bases de dados Medline (PubMed) e Cochrane até outubro de 2014 e opinião de especialistas na ausência de artigos

			considerando o contexto socioeconômico brasileiro e os medicamentos disponíveis no país	sobre o assunto. Foram incluídos 131 artigos classificados de acordo com Oxford & Grade.
Da descoberta às perspectivas da síndrome de Sjögren: uma revisão de literatura	BETIM et al.	2016	Rever os dados publicados e descrever as características gerais da síndrome de Sjögren.	A pesquisa foi realizada utilizando as bases de dados Pubmed, Scielo, Google Acadêmico, Portal de periódicos da CAPES, utilizando os seguintes descritores: Síndrome de Sjögren, Sjögren - diagnóstico e tratamento. Adicionalmente, referências destes artigos, capítulos de livros e estudos históricos foram avaliados e selecionados para a execução deste artigo. Artigos, resumos e publicações em revistas foram incluídos. A bibliografia consultada compreende o período de 1994 até 2014.
Acupuntura no tratamento da síndrome de Sjögren: revisão integrativa	CAVANHA; SILVÉRIO- LOPES	2018	Compilar, organizar e discutir sobre os resultados de pesquisas científicas na eficácia do tratamento utilizando técnicas de acupuntura sobre a Síndrome de Sjögren.	Estudo de revisão bibliográfica com informações extraídas da base de dados MEDLINE, SCIELO, SCHOLAR GOOGLE e revistas de saúde com artigos publicados em inglês, espanhol e

				português, utilizando como descritores: “Síndrome de Sjögren” combinando com “Acupuntura”, “Acupuntura a laser”, “Auriculoterapia”, “Eletroacupuntura”, “Craneoacupuntura”, “Quiroacupuntura” ou “YNSA” no título. Devido a poucos estudos no assunto, os critérios de inclusão se pautaram na abrangência temporal dos estudos definida a partir de 1993.
--	--	--	--	---

A síndrome de Sjögren é uma doença relativamente recente, podendo ser definida como uma patologia inflamatória crônica e de natureza autoimune. A etiologia e muitos aspectos da patogênese da SS ainda são escassos. Vários fatores, como a predisposição genética e causas ambientais, podem influenciar no desenvolvimento da SS. Até o momento, não existe cura para a doença e o tratamento tem por objetivo a melhora dos sintomas e a redução do curso da doença (SANTOS et al., 2013; SANTOS et al., 2013).

As classes farmacológicas utilizadas no tratamento da SS podem ser divididas em quatro grupos, de acordo com seus princípios: repositores (substituidores) tópicos ou orais, imunomoduladores, imunossupressores e agentes biológicos (MAVRAGANI et al.; 2006, GOMES et al., 2010; VALIM et al., 2015; BETIM et al., 2016).

Os agentes substituidores têm objetivo de aliviar os sintomas das manifestações oculares e orais da doença, caracterizada por secura dos olhos e boca. Para repor a redução das secreções, utiliza-se as lágrimas e salivas artificiais. O uso oral de agonistas muscarínicos, principalmente pilocarpina e cevemelina, que agem nos receptores muscarínicos tipo M3 aumentando a secreção lacrimal e salivar, são algumas alternativas que melhoram o quadro clínico e apresentam poucos efeitos colaterais associados. Medidas não farmacológicas, como educação do paciente, incluindo aumento na ingestão de água, adequada higiene ocular e oral e visitas periódicas ao dentista. Medidas gerais também são importantes e não devem ser esquecidas: evitar exposição prolongada à televisão, monitores e celulares, óculos com proteção lateral, evitar ambientes secos e o uso de antidepressivos tricíclicos (GOMES et al., 2010; SANTOS et al., 2013; BETIM et al., 2016).

Os imunomoduladores antimaláricos, especialmente a hidroxicloroquina têm sido utilizados com sucesso no tratamento de das dores articulares (artralgia) e dores musculares (mialgia). Além disso, a prática clínica tem demonstrado diminuição da resposta imune, diminuindo a proliferação de linfócitos e a produção de autoanticorpos (MAVRAGANI et al. 2006; GOMES et al., 2010; SANTOS et al., 2013; BETIM et al., 2016).

A terapia utilizando imunossupressores, tais como corticoides, ciclofosfamida, azatioprina, clorambucil e metotrexato, é reservada para manifestações que envolvem o sistema vascular, neurológico, renal, reumatológico e pulmonar. O uso

sistêmico de corticoides melhora os sinais e sintomas da doença, pois diminui o componente inflamatório e imunológico da SS. No entanto, devido aos efeitos colaterais, tais como retenção de líquidos, intensa imunossupressão, aumento de pressão arterial, distúrbios cutâneos, osteoporose, dentre outros, são utilizados em casos específicos e no regime de pulsoterapia (GOMES et al., 2010; SANTOS et al., 2013; BETIM et al., 2016).

A terapia biológica, também conhecida como anticorpos monoclonais, têm sido revolucionária no tratamento da SS. Os anticorpos monoclonais são, geralmente, subclasses de IgG (imunoglobulina do tipo G) ou IgM (imunoglobulina do tipo M) e podem ser utilizados isoladamente (não conjugados) ou em combinação (conjugados) com outros agentes terapêuticos. Esses agentes são efetivos através de vários mecanismos, por exemplo, bloquear receptores ou fatores de crescimento essenciais à célula, induzir apoptose, ligar-se à alvos celulares e recrutar funções (DEL DEBBIO et al., 2007). Em relação ao tratamento convencional, a terapia biológica possibilita o aumento da eficácia de fármacos levando-os até as células - alvo. Além disso, essa especificidade minimiza efeitos colaterais (PINHO, 2004).

Podem-se dividir a terapia biológica no tratamento da síndrome de Sjögren em quatro grupos de acordo com o mecanismo de ação: anti-linfócitos B, anti-linfócitos T, anticitocinas e anti-sistema complemento. A TABELA 2 descreve os agentes biológicos e seus respectivos mecanismos de ação.

TABELA 2. Agentes biológicos uteis no tratamento da síndrome de Sjögren e mecanismos de ação relacionados.

Fármaco	Mecanismo de ação
Rituximabe Ocrelizumabe Epratuzumabe Belimumabe	Anti-linfócitos B
Efalizumabe Alafcept Abatacept	Anti-linfócitos T
Inflixumabe Etanercept Tocilizumabe	Anti-citocinas
Eculizumabe	Anti-sistema complemento

FONTE: adaptado de BETIM et al., 2016.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (anticorpo híbrido camundongo-humano) que tem ação sobre linfócitos B e é um agente biológico bastante promissor no tratamento da SS grave com complicações sistêmicas, ou seja manifestações vasculares, músculo-esqueléticas, reumatológicas, renais, neurológicas, dentre outras. O rituximabe já vem sendo utilizado no tratamento de doenças autoimunes, inclusive é aprovado para o tratamento de alguns tipos de câncer. Em decorrência da sua especificidade, apresenta poucos efeitos colaterais e os mais relevantes estão relacionados à infusão do fármaco, tais como febre, calafrios e tremores (GOMES et al., 2010; BETIM et al., 2016).

Em uma era de agentes biológicos, buscar novos alvos farmacológicos pode ser um enfoque promissor no tratamento da SS. Na atualidade, também estão sendo pesquisados outros alvos que podem estar envolvidos no curso da doença, como as citocinas inflamatórias IFN, IL-6 e o receptor do tipo Toll. Mais do que novos alvos, no futuro, tratamentos personalizados (farmacogenética) e baseados em células podem trazer melhores resultados (MAVRAGANI et al. 2006; VALIM; JONSSON, 2015).

O tratamento convencional, que inclui fármacos substituidores, imunossupressores e terapia biológica, tem efeitos colaterais importantes que podem acarretar no abandono do tratamento. Sendo assim, terapias alternativas, tais como a acupuntura tem sido recomendadas como tratamento complementar no auxílio a redução de sinais e sintomas, além de melhorar o aspecto emocional do paciente com SS (CAVANHA; SILVÉRIO-LOPES, 2018).

CONCLUSÃO

A síndrome de Sjögren é uma doença sistêmica autoimune de curso crônico que determina, nos pacientes acometidos, sinais e sintomas inespecíficos que exigem um acompanhamento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. O tratamento da SS é sintomático e visa amenizar a evolução da doença, uma vez que não há cura para essa patologia. O tratamento convencional, inclui fármacos substituidores, imunossupressores e terapia biológica, mas recomendações não-farmacológicas e terapias alternativas também são importantes. Buscar novos alvos farmacológicos pode ser um enfoque promissor no tratamento da SS e, sendo

assim, estudos em engenharia genética e biologia molecular podem levar ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais cada vez mais eficazes e específicos.

REFERÊNCIAS

- ALPÖZ, E. et al. The efficacy of Xialine® in patients with Sjögren's syndrome: a single-blind, cross-over study. **Clin. Oral. Invest.**, v. 12, p. 165-172, 2008.
- BETIM, F.C.M. et al. Da descoberta às perspectivas da síndrome de Sjögren: uma revisão de literatura. **Biociências, Biotecnologia e Saúde**, n. 4, 2016.
- CAVANHA, C.; SILVÉRIO-LOPES, S. Acupuntura no tratamento da síndrome de Sjögren: revisão integrativa. **Rev. Bras. Terap. Saúde**, v. 8, n. 2, p. 7-11, 2018.
- DEL DEBBIO, C.B. et al. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 28, n. 1, p. 33-42, 2007.
- FILHO, S.B. Síndrome de Sjögren, uma doença autoimune rara na infância. **Trabalho de Conclusão de Curso**. Universidade Federal de Santa Catarina. 2007. 39 p.
- FREITAS, T.M.C. Síndrome de Sjögren: revisão de literatura e acompanhamento de um caso clínico. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 70, n. 2, p. 283-238, 2004.
- GOMES, R.S. et al. Síndrome de Sjögren primária. **Rev. Bras. Clin. Med.**, v. 8, n. 3, p. 254-265, 2010.
- MAVRAGANI et al. O tratamento da síndrome de Sjögren. **Nat. Clin. Reumatol.**, v. 2, n. 5, p. 252-261, 2006.
- PINHO, M.S.L. Anticorpos monoclonais no tratamento do câncer colorretal: fundamentos e estado atual. **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 24, n. 4, p. 382- 384, 2004.
- SANTOS, A.M.A. Síndrome de Sjögren. **Journal of Biodentisry and Biomaterials**, v. 2, p. 57-54, 2013. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-maxilo-fac.**, v. 13, n. 2, 2013.
- SANTOS, L.A.M. Síndrome de Sjögren primária – relato de caso.
- VALIM, V. et al. Recomendações para o tratamento da síndrome de Sjögren. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 55, n. 5, 2015.
- VALIM, V; JONSSON, R. Avaliação e tratamento da síndrome de Sjögren em foco. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 55, n. 5, 2015.