JULIANA DUMÊT FERNANDES

**Estudo comparativo das alterações das glândulas
salivares menores em doentes com queixa de
xerostomia na síndrome de Sjögren e no lúpus
eritematoso**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Dermatologia
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sílvia Vanessa
Lourenço

**São Paulo
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Juliana Dumê

Estudo comparativo das alterações das glândulas salivares menores em doentes com queixa de xerostomia na síndrome de Sjögren e no lúpus eritematoso / Juliana Dumê Fernandes. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Dermatologia.

Área de concentração: Dermatologia.

Orientadora: Sílvia Vanessa Lourenço.

Descritores: 1.Xerostomia 2.Glândulas salivares menores 3.Síndrome de Sjörgren
4. Lúpus eritematoso sistêmico/complicações 5.Doença crônica 6.Estudo comparativo

USP/FM/SBD-345/09

AGRADECIMENTOS

São muitas as pessoas às quais eu gostaria de agradecer pelo apoio, incentivo, estímulo e ajuda durante o longo período de realização deste curso de doutorado.

Quero começar agradecendo a Deus e a todos os Santos pela vida e pelas oportunidades concedidas para minha evolução pessoal e profissional.

Aos meus queridos pais, Josicelia Dumêt Fernandes e Gilson Longo Fernandes, os grandes responsáveis pela minha formação moral e profissional, agradeço pelo apoio incondicional, amor, total dedicação, educação, amizade, incentivo, compreensão e presença em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos, Bruno e Diogo, pela alegria, amizade, carinho e cumplicidade.

Ao meu marido, Tiago Braun Maia, pelo grande amor, carinho, companheirismo, estímulo e, principalmente, pela compreensão nos momentos bons e ruins, alegres e tristes, conseguindo tornar mais amena a minha jornada.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Sílvia Vanessa Lourenço, um exemplo de profissional, sempre muito solícita, amiga, dedicada, participativa e presente em todas as etapas deste trabalho. Agradeço pela sua competência, pela orientação segura e precisa com que me conduziu no desenvolvimento deste estudo, além do apoio, amizade, paciência e por

sempre me encorajar e incentivar o meu progresso acadêmico. Fui, sou e sempre serei sua aluna.

Ao Prof. Dr. Marcello Menta S. Nico, cuja sabedoria e dedicação enriquecem o aprendizado no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, agradeço pelos valiosos ensinamentos, pelas orientações, pela amizade e por toda contribuição neste trabalho. É um grande amigo a quem estimo e a quem aprendi logo a admirar por seu brilhantismo, vontade e dedicação às questões acadêmicas.

À Prof^a Dr^a Miriam Nacagami Sotto, pelos conselhos, confiança, incentivo e por estar sempre disposta a ajudar na resolução de quaisquer dúvidas referentes à pós-graduação. Sua presença foi muito importante na minha trajetória.

À Prof^a Dr^a Valéria Aoki, por toda a contribuição, sugestões e confiança no desenvolvimento deste trabalho, a quem devoto profunda admiração e respeito.

Ao Dr. Mauricio Levy Neto, professor do Departamento de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela importante ajuda na realização do presente estudo.

À Dona Eli Maria, cuja eficiência é notável, agradeço pela imensa generosidade e por estar sempre disposta a ajudar quando existe qualquer problema ou dúvida.

A todos os mestres com quem convivi no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela competência, amizade, respeito, incentivo e por tudo o que representam para a academia brasileira no campo da saúde e por sua inigualável dedicação à vida acadêmica. Todos vocês são e serão, sempre, alvos da minha admiração acadêmica e do meu respeito.

Aos funcionários do Departamento de Dermatologia e dos Laboratórios de Imunofluorescência e de Histopatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por toda colaboração e auxílio no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus colegas do Departamento de Dermatologia HC-FMUSP, companheiros de disciplinas, discussões e companheirismo. A convivência com vocês foi muito agradável.

Aos doentes que integraram a amostra da pesquisa, pois sem a participação deles, este trabalho não teria acontecido.

Agradeço, finalmente, aos professores que compõem a banca examinadora desta tese. Tê-los como avaliadores do meu trabalho acrescenta a ele respeitabilidade e valor.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: sistema autor-data; adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS	06
3. REVISÃO DA LITERATURA	08
3.1 Glândulas Salivares	09
3.1.1. Fisiologia	09
3.2. Xerostomia	13
3.2.1. Conceito	13
3.2.2. Etiopatogenia	14
3.2.3. Diagnóstico	15
3.3. Síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso: doenças com sintomas comuns e de difícil distinção	17
3.4. Síndrome de Sjögren	19
3.4.1. Conceito	19
3.4.2. Epidemiologia	20
3.4.3. Manifestações clínicas da síndrome de Sjögren	21
3.4.4. Auto-anticorpos circulantes	23
3.4.5. Diagnose da síndrome de Sjögren	24
3.4.6. Xerostomia na síndrome de Sjögren	28
3.5. Lúpus eritematoso	33
3.5.1. Conceito	33
3.5.2. Epidemiologia	33
3.5.3. Etiopatogenia	34
3.5.4. Manifestações clínicas do lúpus eritematoso	35
3.5.5. Diagnose do lúpus eritematoso	39
3.5.6. Xerostomia no lúpus eritematoso	43

4. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS	46
4.1. Amostra	47
4.2. Critérios de Inclusão	48
4.3. Critérios de Exclusão	49
4.4. Coleta de dados clínicos	49
4.5. Avaliação clínica da xerostomia	50
4.6. Biopsia de glândulas salivares menores	51
4.7. Histopatologia	52
4.8. Critérios empregados na análise histopatológica	53
4.9. Imunofluorescência Direta	53
4.10. Análise dos dados	54
4.11. Aspectos éticos	55
5. RESULTADOS	56
5.1. Conjunto dos resultados dos doentes com diagnóstico de síndrome de Sjögren	57
5.2. Conjunto dos resultados dos doentes com diagnóstico de lúpus eritematoso	70
5.3. Informações adicionais dos doentes diagnosticados com síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso	82
6. DISCUSSÃO	83
7. CONCLUSÕES	95
8. CONCEITO DERIVADO DA PESQUISA	98
9. ANEXOS	100
10. REFERÊNCIAS	120
APÊNDICE	

LISTAS

Lista de Abreviaturas

ACR	Colégio Americano de Reumatologia
AR	artrite reumatóide
AP	anátomo-patológico
Bx	biopsia
CAPPesq	Comitê de Ética em Pesquisa
et al.	e outros
DLP	dislipidemia
DM	diabete melito
F	feminino
FAN	fator anti-núcleo
GNF	glomerulonefrite
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	hematoxilina eosina
IFD	Imunofluorescência direta
Ig	imunoglobulina
IL	interleucina
LE	lúpus eritematoso
LED	lúpus eritematoso discóide
LES	lúpus eritematoso sistêmico

LESA	lúpus eritematoso subagudo
M	masculino
PAS	ácido periódico de <i>Schiff</i>
TGF	fator transformador do crescimento
TNF	fator de necrose tumoral
TBS	tampão trizma base
SNC	sistema nervoso central
SS	síndrome de Sjögren
ZMB	zona da membrana basal

Lista de símbolos

°C	graus Celsius
μ	micrômetro
=	igual a
g	grama
mm	milímetros

Lista de tabelas

Tabela 1- Critérios diagnósticos da SS, baseados no Consenso do grupo Americano-Europeu (2002)	26
Tabela 2- Critérios Diagnósticos do Lúpus Eritematoso Sistêmico de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia	40
Tabela 3- Manifestações clínicas da síndrome de Sjögren, além da xerostomia	60
Tabela 4 – Correlação entre alterações histopatológicas das glândulas salivares, IFD e duração da SS	67
Tabela 5- Informações sobre quadro clínico cutâneo e sua correlação anátomo-patológica no grupo com LE	73
Tabela 6- Resultados da histopatologia e IFD e correlação entre infiltrado perivascular e duração do LE	76
Tabela 7- Comparação entre IFD de pele e de glândula salivar nos doentes com LE	80
Tabela 8- Aspectos histopatológicos das glândulas salivares na SS e no LE	81

Lista de figuras

Figura 1- Aspectos da anatomia da glândula salivar	10
Figura 2- Distribuição racial no grupo com SS	58
Figura 3- Distribuição quanto ao sexo no grupo com SS	58
Figura 4- Porcentagem dos doentes com SS que estavam ou não sob tratamento no momento da biopsia	59
Figura 5- Classificação da intensidade da sialadenite nos doentes com SS	61
Figura 6– Aspectos histopatológicos e de imunofluorescência direta das glândulas salivares na SS e no LE	63
Figura 7- Imunofluorescência direta das glândulas salivares nos doentes com SS	65
Figura 8- Distribuição racial no grupo com LE	71
Figura 9- Distribuição quanto ao sexo no grupo com LE	71
Figura 10- Classificação clínica dos doentes com LE	72
Figura 11- Porcentagem dos doentes com LE que estavam ou não sob tratamento no momento da biopsia	72

Figura 12- Classificação da intensidade da sialadenite

nos doentes com LE

74

Figura 13- Imunofluorescência direta das glândulas

salivares nos doentes com LE

78

RESUMO

RESUMO

Fernandes JD. Estudo comparativo das alterações das glândulas salivares menores em doentes com queixa de xerostomia na síndrome de Sjögren e no lúpus eritematoso [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

INTRODUÇÃO: Xerostomia é um sintoma comum relacionado a diversas doenças e faz parte da complexa exocrinopatia que afeta glândulas salivares na síndrome de Sjögren (SS). Sintomas similares são encontrados em outras doenças crônicas auto-imunes, incluindo o lúpus eritematoso (LE). O principal achado histopatológico na SS é a infiltração linfocitária que destrói o epitélio ductal levando à atrofia glandular. No LE, alterações das glândulas salivares são raramente relatadas, e tem sido comumente associadas com a SS pela maioria dos autores. **OBJETIVOS:** Analisar e comparar as alterações histopatológicas e de imunofluorescência direta (IFD) das glândulas salivares menores de doentes com xerostomia e diagnóstico de LE ou SS. **MÉTODO:** No período de março de 2007 a março de 2009, 56 doentes (29 com diagnóstico de LE e 27 com SS) acompanhados na Divisão de Dermatologia e/ou de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), foram avaliados. Todos os doentes apresentavam em comum a queixa de xerostomia e foram submetidos a biopsia das glândulas salivares labiais. Os espécimes foram submetidos a estudo histopatológico e de IFD. Todos os doentes foram também avaliados quanto ao uso de medicações, dados clínico-demográficos, comorbidades e duração dos sintomas.

RESULTADOS: Dos 56 doentes examinados, 54 eram mulheres e apresentavam idades de 16 a 77 anos. Nas glândulas salivares de doentes com SS, observou-se, principalmente, sialadenite linfocítica moderada a intensa, com expressiva agressão ductal, fibrose e atrofia glandular. A intensidade da agressão tecidual correlacionou-se com a duração da SS. Nos doentes com LE, evidenciou-se sialadenite crônica leve na maioria dos casos acompanhada de espessamento e hialinização da membrana basal ductal e infiltrado linfocitário perivascular. A presença deste infiltrado correlacionou-se com a duração do LE. O exame de IFD revelou que 11 (41%) dos 27 doentes com SS apresentaram depósitos de IgA intercelulares no epitélio ductal. Os doentes com SS que demonstraram destruição glandular maciça (52%,n=14), apresentaram IFD negativa. Dezoito (62%) dos 29 doentes com LE apresentaram depósitos homogêneos de IgG na membrana basal dos ductos glandulares. **CONCLUSÃO:** As alterações histopatológicas e de IFD nas glândulas salivares de doentes com SS e LE são distintas. Na SS observa-se fundamentalmente infiltração linfocitária com agressão ductal e deposição de IgA, enquanto que no LE, a alteração principal é a hialinização da membrana basal ductal e deposição de IgG. Esses dados indicam que o envolvimento das glândulas salivares no LE é uma alteração específica da doença – sialadenite lúpica, refletindo uma apresentação multissistêmica da mesma, sendo, portanto, inadequada a classificação dessas alterações como SS associada ao LE.

Descritores: 1.Xerostomia 2.Glândulas salivares menores 3.Síndrome de Sjörgren 4. Lúpus eritematoso sistêmico/complicações 5.Doença crônica 6.Estudo comparativo

SUMMARY

SUMMARY

Fernandes JD. Comparative study of minor salivary glands alterations in patients with xerostomia in Sjogren's syndrome and lupus erythematosus. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

Background: Xerostomia is a symptom that can be triggered by chronic diseases such as Sjögren's syndrome (SS) and lupus erythematosus (LE). Many authors accredit most cases of salivary hypofunction in LE to secondary SS. Others believe that salivary changes in patients with LE might reflect a multisystem presentation of the disease. The present study compared histopathological and direct immunofluorescence (DIF) alterations in salivary glands of patients with xerostomia and diagnosis of LE or SS.

Methods: From march of 2007 to march of 2009, in Hospital das Clínicas of São Paulo University, fifty-six salivary gland biopsies from patients with xerostomia and diagnosed with LE or SS were submitted to histopathological and DIF exams. Other clinical information was evaluated such as comorbidities and use of medication. Additionally, the patients were enquired about disease and dry mouth symptom duration. **Results:** From the 56 patients, 54 were women. Patients' ages ranged from 16 to 77 years old. Twenty-seven had SS and 29 had LE. In SS, there was moderate to intensive sialadenitis, with infiltration and destruction of excretory salivary ducts. In LE, mild to moderate sialadenitis with thickening and hyalinization of the ductal basement membrane and perivascular lymphocytic infiltration were observed. DIF revealed that 41% (n=11) of SS patients presented

intercellular ductal IgA deposits, whereas 62% (n=18) of LE patients demonstrated deposits of IgG in the ductal basement membrane. In 14 cases of SS, an intense glandular fibrosis was observed in histopathology and these cases were negative for all immunoglobulins in DIF. **Conclusions:** Taken together, the most important of our results indicate that alterations in minor salivary glands of patients with LE and SS are distinct both in their histopathological and immunofluorescence aspects. This reveals different mechanisms of xerostomia in these conditions. Salivary gland alterations in LE patients may be a specific manifestation of the LE process (lupus sialadenitis), reflecting its multisystemic presentation, instead of an association of secondary SS and LE.

Descriptors: 1.Xerostomia 2.Minor salivary glands 3. Sjörgren's syndrome 4. Systemic lupus erythematosus /complications 5.Chronic disease 6.Comparative study

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, conseqüente ou não à diminuição ou interrupção da função das glândulas salivares, podendo haver alterações tanto na quantidade, quanto na qualidade da saliva (SREEBNY, 1989a; SREEBNY et al, 1989b, 1992; FIELD et al, 1997; FOX, 1997; LONGMAN et al, 1997; ANTTILA et al, 1998; NARHI et al, 1999; SREEBNY, 2000). É sintoma primário, freqüente em diversas doenças e faz parte da complexa exocrinopatia que afeta as glândulas salivares na **síndrome de Sjögren (SS)**. Sintomas similares são encontrados em muitas outras doenças crônicas auto-imunes, entre as quais se inclui o **lúpus eritematoso (LE)** (JONSSON et al, 1993; DANIELS e WHITCHER, 1994; GANNOT et al, 2000). A patogenia da xerostomia nessas duas doenças ainda permanece desconhecida.

A SS é uma doença inflamatória crônica, imunomediada do tecido conjuntivo, de etiologia multifatorial, que provoca inflamação com infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, particularmente das glândulas salivares e lacrimais, levando aos sintomas *sicca*, isto é, **xerostomia** e queratoconjuntivite *sicca* ou xeroftalmia (olho seco). Em decorrência da xerostomia, os doentes freqüentemente exibem secura nos lábios, língua e faringe e a conseqüente sensação dolorosa e de ardor da mucosa que dificultam a fala, mastigação, deglutição e digestão dos alimentos. O exame intra-oral usualmente revela a presença de uma saliva viscosa e espumosa e a língua pode apresentar-se fissurada e despapilada (NEVILLE et al, 1998;

FOX et al, 1998; MANDEL e SURATTANONT, 2002).

Embora o diagnóstico da SS se baseie em aspectos clínicos, laboratoriais, funcionais e morfológicos (SCARDINA et al, 2007), o principal, mais seguro e confiável método diagnóstico objetivo é a biopsia de glândulas salivares menores (KILPI et al, 1983, DANIELS e WHITCHER, 1994). Achados histopatológicos incluem infiltração linfocitária e destruição dessas glândulas. As alterações funcionais das glândulas salivares são secundárias a esta infiltração (GUOBIS et al, 2008). A infiltração linfocítica é avaliada, de modo semi-quantitativo, pelo número de focos. Um foco é definido como um grupo contendo 50 ou mais células linfocitárias redondas (VITALI et al, 1993, 2002). A obtenção de um escore maior que um foco por 4 mm² de tecido de glândula salivar é diagnóstico da SS (VITALI et al, 1993, 2002; LEE et al, 1998). A biopsia também é útil para a exclusão de outras condições passíveis de causar xerostomia e aumento glandular bilateral, como a sarcoidose, amiloidose, hemocromatose, síndrome da linfocitose infiltrativa difusa e outras collagenopatias (HOCHBERG, 2001).

O lúpus eritematoso é uma collagenopatia inflamatória crônica de causa desconhecida, capaz de produzir combinações variáveis de febre, erupção cutânea, perda dos cabelos, artrite, pleurite, nefrite, anemia, leucopenia, trombocitopenia e doença do sistema nervoso central. Os doentes com LE desenvolvem anormalidades imunes características, particularmente anticorpos contra antígenos nucleares e outros celulares (LOUIS e FERNANDES, 2001). Ocorre envolvimento multissistêmico e múltiplos órgãos podem ser afetados, em particular, as articulações, a pele, rins,

coração, pulmões e o sistema imune (REEVES e LASHITA, 1992). Embora o envolvimento das glândulas salivares no LE não seja um fato comumente descrito na literatura, já foi observado na prática clínica que doentes com LE também podem apresentar queixa de xerostomia. Porém, a maioria dos autores acredita que o sintoma de xerostomia no LE se deva à associação ou coexistência com a SS (GRENNAN et al, 1977) e poucos reputam essas alterações salivares no LE como reflexo da apresentação multissistêmica do próprio LE (BEN-ARYEH et al, 1993). Estudos prévios mostram que a prevalência da xerostomia no LE pode variar de 1 a 80% dos casos estudados (JACOBS et al, 1979; JONSSON et al, 1982; RHODUS e JOHNSON, 1990; JENSEN et al, 1999). Estes casos podem estar associados com aspectos inflamatórios específicos das glândulas salivares menores no LE (JENSEN et al, 1999). Estudos histopatológicos da sialadenite associada à xerostomia no LE são escassos e mostram peculiaridades arquiteturais na distribuição do infiltrado inflamatório no lóbulo glandular: nas glândulas salivares menores de doentes com LE, o infiltrado linfocitário tem distribuição perivascular enquanto que nas glândulas salivares afetadas pela SS, o clássico infiltrado linfocitário periductal é confirmado (SKOPOULI et al, 1991; MANOUSSAKIS et al, 2004).

Apesar dessas evidências supracitadas, a queixa de xerostomia e alterações das glândulas salivares são raramente relatadas nos doentes com LE. Além disso, estudos comparativos das alterações das glândulas salivares menores no LE e na SS são pouco elucidativos e não convincentes.

Desta forma, a proposta deste trabalho, alicerçada na escassez de estudos comparativos dos aspectos morfológicos das glândulas salivares na SS e no LE, se baseará na análise histopatológica das glândulas salivares menores (mucosas) de doentes com diagnóstico prévio de SS e LE e queixa de xerostomia. Investigaremos ainda a possível deposição de auto-anticorpos e seus padrões no parênquima glandular, por meio da imunofluorescência direta (IFD) na tentativa de diferenciar as alterações glandulares nessas duas doenças e classificar adequadamente as alterações glandulares da SS e do LE, como possível manifestação específica desta doença. Assim, tentaremos demonstrar nossa hipótese de que **as alterações das glândulas salivares nos doentes com LE podem refletir a apresentação multissistêmica da própria doença, podendo ser uma manifestação específica do LE – sialadenite lúpica.**

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Objetivos gerais

- Estudar comparativamente as alterações das glândulas salivares menores no LE e SS.

Objetivos específicos

- Identificar as alterações das glândulas salivares menores no LE e SS.
- Estudar os aspectos histopatológicos das glândulas salivares menores de doentes com SS ou LE e queixa de xerostomia.
- Estudar os aspectos de imunofluorescência direta (IFD) das glândulas salivares menores de doentes com SS ou LE e queixa de xerostomia.
- Comparar os parâmetros clínico-laboratoriais, histopatológicos e de IFD para a classificação das alterações das glândulas salivares menores na SS e no LE.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. GLÂNDULAS SALIVARES

3.1.1. Fisiologia

A saliva é uma secreção produzida pelas glândulas salivares e compostas por elementos orgânicos e inorgânicos. O sistema das glândulas salivares compreende três pares de glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual) e cerca de 700 a 900 glândulas salivares menores presentes por toda cavidade oral e orofaringe, podendo também ser encontradas na laringe, traquéia e nasofaringe. Cerca de noventa por cento da saliva são produzidos pelas glândulas salivares maiores, sendo a restante produzida pelas glândulas salivares da mucosa da boca e faringe (EDGAR, 1992; HUMPHREY e WILLIAMSON, 2001). A unidade morfofuncional de uma glândula salivar é constituída de ácinos, ductos intercalares, estriados e excretores, notando-se, na base das células da porção glandular e dos ductos intercalares, a presença de células mioepiteliais que atuam ativando o fluxo de secreção das glândulas salivares através da compressão das unidades secretoras (Figura 1A, B e C) (GUYTON, 1992; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995; BORAKS, 2001).

FIGURA 1

Figura 1- Aspectos da anatomia da glândula salivar

Figura 1A- Representação esquemática da anatomia da glândula salivar

Figura 1B e C- Histologia de glândula salivar normal, com ductos e ácinos preservados (HE, magnificação original 250x)

A saliva é um dos mais complexos e importantes fluídos do corpo, que supre um largo espectro de necessidades fisiológicas (SREEBNY et al, 1992). As suas propriedades são essenciais para a proteção da cavidade bucal e do epitélio gastrointestinal. A saliva contém dois tipos de secreção protéica: a secreção serosa, contendo ptialina, e a secreção mucosa, contendo mucina, com ação lubrificante. As glândulas menores da cavidade oral secretam basicamente mucina, enquanto as parótidas secretam exclusivamente saliva tipo serosa e as submandibulares e sublinguais secretam os dois tipos de saliva estando o pH salivar em torno de 6 a 7,4.

A saliva é composta essencialmente por água (99%) e cerca de 1% de moléculas orgânicas e inorgânicas: uma variedade de eletrólitos, como o sódio, potássio, cálcio, magnésio, bicarbonato e fosfatos; imunoglobulinas; enzimas; outras proteínas e produtos nitrogenados, como a uréia e a amônia. Esses componentes interagem, modificando e interferindo na capacidade tampão da saliva, no metabolismo da placa dental e sua proteção e na ação antimicrobiana da saliva (HUMPHREY e WILLIAMSON, 2001; LLENA-PUY, 2006). Além de umidificar os tecidos da cavidade oral, a propriedade lubrificante da saliva auxilia a formação e deglutição do bolo alimentar, facilita a fonética, é essencial na retenção das próteses e previne danos dos tecidos causados quer por agentes mecânicos quer por microorganismos nocivos (VALDEZ, 1991; ETTINGER, 1996; LLENA-PUY, 2006). A inervação é feita pelo sistema nervoso autônomo. A estimulação salivar é mediada pelo parassimpático, através de receptores muscarínicos M3 (COOKE et al, 1996, JENSEN et al, 2003).

3.2. XEROSTOMIA

3.2.1. Conceito

Xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, conseqüente ou não à diminuição/interrupção da função das glândulas salivares (SREEBNY, 1989a; SREEBNY et al, 1989b, 1992; FIELD et al, 1997; FOX, 1997; LONGMAN et al, 1997; ANTTILA et al, 1998; NARHI et al, 1999; SREEBNY, 2000), embora a associação deste sintoma com a hipofunção da glândula salivar seja muito freqüente (FOX et al, 1985; KORSTANJE, 1995; FOX, 1997; WANG et al, 1998; SCULLY e FELIX, 2005). A xerostomia é um sintoma muito comum e pouco valorizado pelos médicos. É encontrada em aproximadamente 4 a 29% da população geral (GILBERT et al, 1993; ATKINSON e WU, 1994; NEDERFORS et al, 1997; PAJUKOSKI et al, 2001) e é mais freqüente nos idosos e mulheres (OSTERBERG et al, 1984; EPSTEIN e SCULLY, 1992; PAJUKOSKI et al, 2001). A xerostomia tem implicações não só físicas como, também, psicológicas e sociais (COOKE et al, 1996). Pode se manifestar através de uma dificuldade para mastigar, deglutir e falar, sensação de queimação na boca e língua, diminuição da gustação, mucosites e até ulcerações na boca (CROCKETT, 1993). Alterações na flora da cavidade oral predispõem a infecções oportunistas, principalmente por *Candida albicans*, e contribuem para a proliferação de microorganismos cariogênicos (RHODUS et al, 1995; ABRAHAM et al, 1998). Assim, doentes com xerostomia são predispostos a desenvolver

cáries e doença periodontal (NAJERA et al, 1997; NEVILLE et al, 1998 ; ASTOR et al, 1999).

3.2.2. Etiopatogenia

Na maioria dos casos a xerostomia faz parte de um quadro sistêmico, podendo estar associada a sintomas extra-orais, como ressecamento da pele, vagina e olhos (SREEBNY e VALDINI, 1987; EPSTEIN e SCULLY, 1992).

A xerostomia pode resultar, basicamente, de três fatores (PUPO et al, 2002, FEIO e SAPETA, 2005):

a) Fatores que afetam o centro salivar: emoções, jejum freqüente, doença de Parkinson, menopausa;

b) Fatores que alteram a secreção autonômica da saliva como as encefalites, tumores cerebrais, tabagismo, desidratação (ETTINGER, 1996), bem como muitos fármacos. Destes destacam-se os opióides, os anti-histamínicos, os antidepressivos, os anti-epilépticos, os ansiolíticos e os anticolinérgicos (COOKE et al, 1996; DE CONNO et al, 2004).

c) Alterações na função da própria glândula, tais como: obstrução, infecções, tumores, excisão das glândulas, cálculos, doenças auto-imunes e radioterapia (VALDEZ, 1991; CROCKETT, 1993).

De todas estas, as causas mais comuns são: doenças auto-imunes, destacando-se a **Síndrome de Sjögren e outras collagenopatias (entre elas o lúpus eritematoso)**, o uso de medicamentos que diminuem o fluxo de saliva e a irradiação das glândulas salivares (VALDEZ, 1991; FIELD et al, 1997; FOX, 1997; NARHI et al, 1999). Existem, ainda, inúmeras outras alterações relacionadas a este sintoma, incluindo doenças psiquiátricas (principalmente, depressão), alcoolismo, anorexia nervosa, bulimia, diabetes melito, hepatite C, sarcoidose, infecção pelo vírus HIV, cirrose cística, cirrose biliar primária, amiloidose, hemocromatose e agenesia da glândula salivar (SREEBNY et al, 1989b, 1992; ETTINGER, 1996; FIELD et al, 1997; PAJUKOSKI et al, 2001; PORTER et al, 2004).

3.2.3. Diagnóstico

O diagnóstico da xerostomia é clínico e é iniciado com a indagação a respeito do estado de hidratação da cavidade oral do doente. Estudos relatam que se pode quantificar a percepção de xerostomia por meio da aplicação, por exemplo, de uma escala numérica simples (COOKE et al, 1996; FEIO e SAPETA, 2005). Outras perguntas, que podem contribuir para a avaliação clínica, são: se o doente tem necessidade de molhar a boca, se

consegue comer sem beber água, se a língua se adere ao “céu-da-boca” (palato) durante a mastigação e se a comida adere aos dentes. Outros sintomas associados são a disgeusia e a glossodínia (COOKE et al, 1996).

A inspeção da mucosa bucal, o seu estado de hidratação, a existência de uma coleção de saliva debaixo da língua e o seu aspecto macroscópico, a pesquisa de lesões eritematosas da mucosa, de cáries, de queilite, contribuem para a elaboração do diagnóstico. Outros sinais curiosos são a adesão de uma espátula de madeira ao dorso da língua e a presença de batom nos dentes da frente, em quem o usar (COOKE et al, 1996).

Na vigência do diagnóstico clínico de xerostomia, as causas devem ser pesquisadas. A suspeita de xerostomia relacionada com doenças sistêmicas é habitualmente investigada por meio de exames específicos além da indicação de biopsia das glândulas salivares labiais (lábio inferior), para avaliação da presença de alterações morfológicas que possam contribuir para a elaboração da diagnose (COOKE et al, 1996).

3.3. SÍNDROME DE SJÖGREN E LÚPUS ERITEMATOSO: DOENÇAS COM SINTOMAS COMUNS E DE DIFÍCIL DISTINÇÃO

LES e SS são doenças auto-imunes complexas. Embora algumas características da SS possam ser encontradas no LE, evidências clínicas demonstram que são doenças completamente distintas (SCHEINFELD, 2006). De fato, muitos estudiosos acreditam que LES e SS podem coexistir no mesmo doente (MANOUSSAKIS et al, 2004). Desde que a associação de LE e SS foi primeiramente descrita por Heaton em 1959, a coexistência clínica das duas doenças passou a ser reconhecida e estudada por muitos (HEATON, 1959; ANDONOPOULOS et al, 1990; SZANTO et al, 2005, 2006; THEANDER e JACOBSSON, 2008). Por outro lado, é incerto se a SS associada ao LE representa uma entidade clínica independente ou se esses sintomas são meramente uma manifestação no imenso espectro clínico do LE (PAN, et al, 2008).

Dois grandes estudos descreveram aspectos clínicos, patológicos, sorológicos e imunogenéticos destes doentes. Szanto et al 2006 descreveram 56 doentes da Hungria com SS associada a LES (SS-LES) e comparou com 50 doentes portadores de LES isoladamente e 50 doentes com SS isoladamente. Apesar da exaustiva descrição de todos os possíveis parâmetros clínicos, laboratoriais e imunológicos, o artigo não revelou muitas diferenças entre os três grupos. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC), tireoidite, a presença de anticorpos anti-DNA e os anticorpos anti-fosfolípidos foram encontrados com mais frequência no grupo com LE

associado a SS do que no grupo com SS isolada. Em relação aos distúrbios hematológicos, o grupo SS-LES aparentou maior similaridade com LES do que com a SS primária. Diferenças convincentes nos alelos do complexo de histocompatibilidade *major* não foram detectadas entre os grupos.

Adicionalmente às características supracitadas, ambas as doenças podem causar xerostomia e ainda há poucos trabalhos que ofereçam bons critérios para a diferenciação ou elucidação diagnóstica do envolvimento das glândulas salivares nos doentes acometidos. A possibilidade de avaliação de alterações específicas nas glândulas salivares de cada uma dessas entidades com perspectivas diagnósticas motivou nosso estudo.

3.4. SÍNDROME DE SJÖGREN

3.4.1. Conceito

A SS é uma colagenopatia sistêmica inflamatória crônica, imunomediada, multifatorial e com distribuição mundial. As glândulas lacrimais e salivares são os principais órgãos afetados pela infiltração linfoplasmocitária, originando disfunções que desencadeiam um quadro clássico de xerofthalmia (olhos secos) e xerostomia (boca seca), respectivamente. Outras glândulas exócrinas também podem ser acometidas como o pâncreas, glândulas sudoríparas, glândulas mucosas dos tratos respiratório, gastrointestinal e urogenital (MOUTSOPOULOS et al, 1980a; JONSSON et al, 2002; REHMAN, 2003).

A SS pode existir como doença primária das glândulas exócrinas (SS primária) ou estar associada a outras doenças auto-imunes sendo, nesses casos, denominada “SS secundária” (MACSWEEN et al, 1967; VITALI et al, 1993; ASMUSSEN e BOWMAN, 2001). Os doentes com SS apresentam elevada incidência de linfoma maligno de células B tipo não-Hodgkin, quando comparada com a da população sadia (ASMUSSEN et al, 1997).

A doença está relacionada a um infiltrado inflamatório tecidual que acomete os órgãos-alvo, e que é composto na maioria (60% a 70%) por linfócitos T CD4 e por uma minoria de linfócitos B. No entanto, há hiper-

reatividade dos linfócitos B, que se convertem em plasmócitos e produzem anticorpos contra antígenos do epitélio dos ácinos e dos ductos das glândulas exócrinas. Linfócitos T supressores também são atingidos, perpetuando a atividade dos linfócitos B ativados e a agressão tecidual (ESCH, 2001; YAMAMOTO, 2003). Embora avanços recentes tenham ocorrido na elucidação da fisiopatologia da SS, muitos pontos permanecem obscuros.

3.4.2. Epidemiologia

Embora pessoas de todas as idades possam ser afetadas, a SS tem maior incidência nos indivíduos entre a quarta e quinta décadas de vida, sendo as mulheres mais acometidas do que os homens, numa proporção de 9:1 (BELL et al, 1999; BOWMAN et al, 2001; ROZMAN et al, 2004). Por este motivo, disfunções hormonais parecem fazer parte da fisiopatologia no desenvolvimento da SS, principalmente as deficiências de andrógenos, estrógeno e de progesterona (HANSEN et al, 2003; HAYASHI et al, 2004). A real prevalência da SS é difícil de ser estabelecida em razão da dificuldade de diagnóstico, mas estima-se que seja de 1% a 3% da população (VITALI et al, 1993). Fatores ambientais, como infecções virais prévias (vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes vírus humano, vírus da hepatite C, dentre outros) ou bacterianas (*Helicobacter pylori*) já foram relacionadas como potenciais desencadeadores da resposta imune ao tecido glandular,

devido à freqüente concomitância em doentes com SS (ARAGONA et al, 1999; ABE et al, 1999).

3.4.3. Manifestações clínicas da síndrome de Sjögren

As manifestações da SS correspondem à chamada “síndrome *sicca*”, sendo as mais encontradas:

A. Manifestações Oculares e Glândulas Lacrimais

São variadas e estão relacionadas à diminuição da secreção lacrimal. O espectro clínico pode variar desde a ausência de sintomas até importantes limitações e piora da qualidade de vida devido à irritação ocular, sensação de corpo estranho, queimação ocular, fotofobia, “choro sem lágrimas” e turvação visual. Os sintomas costumam piorar em ambientes secos (ar condicionado, poeira, vento), durante a leitura e uso do computador (KALK et al, 2002; KASSAN e MOUTSOPOULOS, 2004). A deficiência na produção de lágrima pode levar à hiperemia ocular, defeitos epiteliais, aumento da quantidade de muco na superfície ocular, ceratite filamentar, úlceras de córnea e perfuração ocular nos casos mais severos.

B. Manifestações Orais e Glândulas Salivares

Ocorrem xerostomia (boca seca), cáries freqüentes, necessidade de umedecer a boca freqüentemente, necessidade da ingestão de líquidos durante a noite com comprometimento da qualidade do sono, dificuldade na deglutição de alimentos sólidos, dor à deglutição, aftas e úlceras na mucosa

labial, infecções bucais (principalmente, candidíase), aumento no volume da glândula parótida. Cintilografia salivar, sialografia da glândula parótida, ultrassonografia das glândulas salivares e a estimativa do fluxo salivar podem conduzir ao diagnóstico.

C. Outras Manifestações

Manifestações músculo-esqueléticas: dores ósteo-articulares, fadiga e deformidades articulares.

Manifestações respiratórias: secura da mucosa nasal, falta de ar e infecções freqüentes do trato respiratório são os achados mais comuns.

Manifestações gênito-urinárias: secura e prurido vaginal, coito doloroso e dor à micção podem ocorrer. Doentes com SS primária podem apresentar glomerulonefrites.

Manifestações cutâneas: despigmentações, eritemas, prurido e eczemas.

Manifestações vasculares: fenômeno de Raynaud, trombose venosa profunda e vasculites (pele, fígado e rins).

Manifestações psiquiátricas: ansiedade, depressão e distúrbios da personalidade foram descritos com maior freqüência nos doentes com SS que na população geral (MOUTSOPOULOS et al 1980a,b; JONSSON et al, 2002; REHMAN, 2003).

Mais de um terço dos doentes também apresentam manifestações sistêmicas como vasculite, crioglobulinemia, hepatite auto-imune, fibrose pulmonar, envolvimento do sistema nervoso central, acidose tubular renal, linfoma de células B e mieloma múltiplo (VITALI et al, 1993; BARTUNKOVÁ et al, 1999; TAPINOS et al, 1999). Assim, o diagnóstico adequado do quadro é importante não somente para aliviar os sintomas do doente (BELL et al, 1999), mas também para um acompanhamento clínico das suas possíveis complicações, já que estes são eventos tardios no curso da síndrome (SKOPOULI et al, 2000).

3.4.4. Auto-Anticorpos circulantes

Anticorpos órgãos-específicos descritos na SS incluem anticorpos contra antígenos presentes nos ductos glandulares, tireóide, mucosa gástrica, eritrócitos, pâncreas, próstata e células nervosas. Auto-anticorpos não específicos também podem ser encontrados como fator reumatóide (FR), fator anti-núcleo (FAN), anticorpo anti-mitocondrial, anticorpo anti-centrômero, dentre outros (TODA, 2002).

Anticorpos contra ribonucleoproteínas, anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B) são muito freqüentes nos doentes com SS primária e menos freqüentes na SS secundária. A positividade dos auto-anticorpos varia, sendo cerca de 70% para anti-SSA e 60% para anti-SSB, de acordo com o método utilizado para sua detecção. Já o FR e FAN são mais freqüentes na SS secundária

que na primária. Também estão circulantes no sangue periférico auto-anticorpos contra receptores muscarínicos (anti-MUC3) e contra proteínas do citoesqueleto das células acinares (anti-alfa-fodrim) (HARLEY et al, 1986).

3.4.5. Diagnose da síndrome de Sjögren

O fato de serem adotados diversos critérios diagnósticos propostos por diferentes entidades e sociedades para definir a SS, torna difícil ou quase impossível comparações entre os diversos estudos clínicos, principalmente com relação ao tratamento e aos dados epidemiológicos. Nenhum sinal, achado clínico ou imuno-marcador descrito até o momento é aceito, isoladamente, como ideal para fechar o diagnóstico da SS ou detectar os períodos de atividade e remissão da doença.

A biopsia de glândula salivar menor com evidência de infiltrado linfoplasmocitário contendo 50 ou mais linfócitos (este conglomerado é chamado de "focus") representa um dos exames mais importante para o diagnóstico do componente oral da SS. A depender da intensidade da doença, a histopatologia das glândulas salivares revela agressão ductal com destruição dos ácinos glandulares, presença de ilhas de células mioepiteliais e extensa fibrose (WORK, 1981). É considerado o exame de maior acurácia (VITALI et al, 1996), e, juntamente com os auto-anticorpos, são considerados os exames mais específicos. A biopsia também é útil para a exclusão de outras doenças passíveis de causar xerostomia e aumento glandular bilateral, como

a sarcoidose, amiloidose, hemocromatose e síndrome da linfocitose infiltrativa difusa, entre outros (HOCHBERG, 2001).

Vários estudos tentaram criar critérios de classificação para a SS. Além dos critérios de San Diego de 1986 (FOX et al, 1986) e de San Francisco de 1994 (DANIELS e WHITCHER, 1994), um dos estudos mais aceitos para o diagnóstico da SS é o que estabeleceu os critérios europeus modificados pelo Consenso do grupo Americano-Europeu em 2002 (VITALI et al, 2002). Esses critérios são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Critérios diagnósticos da SS, baseados no Consenso do grupo Americano-Europeu (VITALI et al, 2002).

1. Sintomas oculares

Pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo:

- a) Tem problemas oculares diários e persistentes, relacionados a quadro de olho seco há mais de três meses?
 - b) Tem sensação de areia ou queimação ocular?
 - c) Usa colírios lubrificantes mais de três vezes ao dia?
-

2. Sintomas orais

Pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo:

- a) Tem sensação de boca seca há mais de três meses?
 - b) Tem inchaço recorrente ou persistente das glândulas salivares, na idade adulta?
 - c) Sente necessidade de ingerir líquidos para ajudar na deglutição de alimentos sólidos?
-

3. Sinais oculares

Evidencia de modo objetivo o comprometimento ocular, quando pelo menos um dos dois testes abaixo é positivo.

- a) Teste de Schirmer I (≤ 5 mm em 5 minutos)
 - b) Rosa Bengala (≥ 4 pontos na escala de Bijsterveld)
-

4. Achados histopatológicos

Aglomerção de pelo menos 50 células mononucleares numa biopsia de 4 mm² da glândula salivar.

5. Comprometimento da glândula salivar

Evidencia de modo objetivo o comprometimento das glândulas salivares, com pelo menos um dos três métodos abaixo.

- a) Cintilografia da glândula salivar
 - b) Sialografia da glândula parótida
 - c) Fluxo salivar sem estímulo reflexo ($\leq 1,5$ mL em 15 minutos)
-

6. Auto-anticorpos

Presença de pelo menos um dos seguintes auto-anticorpos séricos:

- a) Anticorpos contra os antígenos Ro/SS-A ou La/SS-B
 - b) Anticorpos anti-nuclear
 - c) Fator reumatóide
-

Crítérios de exclusão: Linfoma pré-existente, AIDS, sarcoidose ou doença do enxerto x hospedeiro.

Provável SS primária: Presença de pelo menos 3 dos 6 itens.

SS primária: Presença de pelo menos 4 dos 6 itens (aceitando como padrão sorológico positivo apenas SS-A ou SS-B).

Provável SS secundária: Combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 1 item positivo entre as questões 3, 4 ou 5.

SS secundária: Combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 2 itens positivos entre as questões 3, 4 ou 5.

3.4.6. Xerostomia na síndrome de Sjögren

Poucos são os estudos que tentam esclarecer os mecanismos fisiopatológicos da xerostomia na SS. A patogenia da xerostomia nas exocrinopatias é complexa e apenas parcialmente elucidada.

A disfunção das glândulas salivares na SS aparece devido à infiltração linfocitária progressiva no ducto salivar que leva à reação inflamatória causando atrofia acinar e fibrose do parênquima glandular (GUOBIS et al, 2008). A perda de ácinos, extensa fibrose e linfocitose periductal refletem a cronicidade da doença (WORK, 1981).

A resposta auto-imune desencadeada contra o parênquima glandular é direcionada para as ribonucleoproteínas Ro/SS-A, com duas cadeias protéicas de 52 e 60 kDa (citoplasmática), e La/SS-B (nuclear) de 48 kDa. O mecanismo que pode ser o responsável pelo processo auto-imune é a apoptose das células epiteliais, em que auto-antígenos intracelulares são expostos ao sistema imune na superfície das bolhas apoptóticas (TAPINOS et al, 1999).

Estudos de amostras de biopsias das glândulas lacrimais e salivares menores de doentes com a SS revelam infiltração por linfócitos, predominantemente do subgrupo das células T CD4+ com fenótipo CD45RO e expressão do receptor dos antígenos das células T $\alpha\beta$ (FOX et al, 1982; OHYAMA et al, 1995), associado à destruição do tecido acinar, com conseqüente diminuição na produção das lágrimas e saliva,

respectivamente. Existem evidências crescentes de que a apoptose esteja claramente implicada na destruição da glândula salivar na SS (MANGANELLI et al, 1997; KONG et al, 1998; AL-MAINI et al, 2000; JIMENEZ et al, 2002; KÜHTREIBER et al, 2003; SISTO et al, 2006; SISTO et al, 2007). A destruição do tecido acinar também pode relacionar-se à apoptose mediada por *Fas* (também conhecido como CD95), um dos mecanismos extra-mitochondriais de apoptose (HAYASHI et al, 2004; OGAWA et al, 2005; NAKAMURA et al, 2005, 2007).

Com base na freqüente discordância entre o grau de lesão acinar na biopsia e a diminuição fisiológica da produção de líquidos, as citocinas anti-secretoras produzidas por essas células T parecem desempenhar algum papel, em particular o interferon- γ , assim como a interleucina-2 (IL-2) e IL-10 (BROOKES et al, 1996; FOX et al, 1999; GARCÍA-CARRASCO et al, 2001; BERTORELLO et al, 2004; OGAWA et al, 2005). Além disso, estudos prévios demonstraram expressão anormal do fator transformador do crescimento-beta (TGF- β) no tecido glandular salivar dos doentes com SS, sugerindo sua participação na patogênese da SS (KIZU et al, 1996).

Alguns trabalhos mostraram níveis significativamente elevados de sódio, potássio e IgA na saliva de doentes com SS (BEN-ARYEH et al, 1983, 1993; NAHIR et al, 1987; VAN DER REIJDEN et al, 1996). Foi encontrada também correlação desses achados com as alterações histopatológicas compatíveis com SS nas glândulas salivares labiais (MOUTSOPOULOS et al, 1980b; SPIELMAN et al, 1982). Numerosos autores acreditam que a IgA possua um papel importante como mediador na injúria tecidual associada

com a SS (ELKON et al, 1983; MÜLLER et al, 1989; BENDAOUD et al, 1991; BERRA et al, 2002). Outros acreditam que a IgA seja marcador de atividade da doença da glândula salivar na SS primária (ATKINSON et al, 1992).

Alguns autores sugerem ainda que a composição alterada da saliva (aumento sódio, potássio e IgA) possa ser um sinal do envolvimento subclínico das glândulas salivares na SS (BEN-ARYEH et al, 1978, 1981, 1993).

Berra et al (2002) demonstraram que anticorpos salivares IgA poderiam agir contra receptores muscarínicos da acetilcolina e consideraram que estes anticorpos IgA poderiam estar implicados na fisiopatologia da xerostomia da SS primária sendo novos marcadores para a diferenciação entre xerostomia da SS e da xerostomia não relacionada à SS.

Müller et al (1989) demonstraram o aumento da concentração de IgA sérica nos doentes com SS e que esta se correlacionava com a presença de hipergamaglobulinemia, enquanto que o aumento de IgM sérico se correlacionava com a presença de anticorpos anti-nucleares. Ambas as imunoglobulinas estariam correlacionadas com o número de manifestações extra-glandulares presentes em cada doente.

Pijpe et al (2007) mostraram que a função das glândulas salivares na SS deteriora quanto maior o tempo da doença, independente do uso de corticosteróides ou drogas anti-reumáticas.

Existem evidências crescentes do envolvimento direto de auto-anticorpos na patogênese tecidual (LORENZ et al, 2000), entretanto, o papel exato dos auto-anticorpos na SS ainda permanece obscuro (SISTO et al, 2007).

Como se pode observar, até o momento, os mecanismos subjacentes à destruição do tecido glandular observada nos doentes com SS ainda é motivo de especulação.

Vários são os critérios utilizados para a avaliação das alterações glandulares na SS. Um dos critérios inclui o nível de produção salivar que pode ser avaliado medindo-se as taxas de fluxo com ou sem estímulo. Entretanto, esses testes carecem de especificidade para a SS, visto que muitas condições provocam produção diminuída da saliva.

A cintilografia das glândulas salivares, a sialografia secretória, a ultrassonografia e a ressonância magnética das glândulas parótidas, apesar de úteis para demonstrar a anatomia e a função glandulares, só têm papel limitado na prática clínica rotineira (HOCHBERG, 2001).

Dessa forma, a biopsia das glândulas salivares menores ainda apresenta-se como principal alternativa para avaliar o comprometimento das glândulas salivares na SS cujo achado característico consiste na infiltração linfocítica focal. Este procedimento também é útil para a exclusão de outras condições passíveis de causar xerostomia (VITALI et al, 1993, 2002; HOCHBERG, 2001). Sua morbidade é baixíssima em relação à biopsia de glândulas salivares maiores, principalmente após o estabelecimento da

técnica de retirada individual das glândulas através de uma incisão (GREENSPAN et al, 1974), diferente do que era feito anteriormente, com retirada de um fuso de mucosa (CHISHOLM e MASON, 1968). Em relação a outras técnicas de biopsia, como o "punch" e a retirada de elipse de mucosa, a técnica de retirada individual das glândulas mostrou-se superior pela maior quantidade de glândulas obtidas e menor morbidade dos ramos sensitivos labiais (DANIELS, 1984).

3.5. LÚPUS ERITEMATOSO

3.5.1. Conceito

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza auto-imune, caracterizada pela presença de diversos auto-anticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. De etiologia não esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e aos fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos. É uma doença rara e pode ocorrer em todas as partes do mundo (REEVES e LASHITA, 1992; LOUIS e FERNANDES, 2001).

3.5.2. Epidemiologia

O LE pode ocorrer em qualquer idade, porém, é muito mais comum entre os 16 e 55 anos de idade, acometendo preferencialmente mulheres na fase reprodutiva. Nos adultos, a relação entre o sexo feminino e o masculino varia de 8:1 a 13:1 (SCHUR, 2001). Em crianças, a preferência pelo sexo feminino não parece tão evidente (1,4:1 a 5,8:1). A prevalência varia de 14 a

250 casos por 100000 indivíduos (VON FELDT, 1995; HOCHBERG, 1997; URAMOTO et al, 1999; SCHUR, 2001; RUS e HOCHBERG, 2002). Todas as raças são afetadas, embora a doença seja mais grave na raça negra.

3.5.3. Etiopatogenia

A causa do LE permanece desconhecida, porém, sabe-se que muitos fatores, incluindo os genéticos, hormonais, imunes e ambientais, estão envolvidos na gênese da doença (SAMPAIO e RIVITTI, 2007; DUARTE, 2004).

A participação dos genes se evidenciou pela tendência à agregação familiar em cerca de 10% dos doentes com LE, incluindo os casos de gêmeos homozigotos, além da presença de auto-anticorpos e transtornos celulares em familiares consangüíneos de doentes com LE (SAMPAIO e RIVITTI, 2007)

As evidências de anormalidades hormonais baseiam-se principalmente na observação de que o LE é muito mais comum em mulheres durante a idade fértil (SCHUR, 2001; DUARTE, 2004).

Em relação aos fatores ambientais, demonstrou-se que a exposição à radiação ultravioleta pode precipitar o início da doença ou causar exacerbação do LE em 60% dos doentes, atuando nos mecanismos de exposição de auto-antígenos, que pode desencadear a formação de auto-

anticorpos em indivíduos predispostos. Foto-testes com UVA e UVB mostram o desenvolvimento das lesões de pele em doentes com LE. O mecanismo de ativação da radiação ultravioleta no LE não é totalmente conhecido, embora se saiba que pode haver indução de células supressoras ou alterações no ritmo da apoptose dos queratinócitos (HAHN, 1997; MOREIRA, 2001).

Ocorrem numerosas anormalidades da regulação imune em doentes com LE e acredita-se que essas alterações sejam devidas à perda de tolerância, desenvolvendo resposta imune contra seus antígenos próprios. (SCHUR, 2001). O número de células T supressoras também diminui e há degradação anormal das células. Além disso, ocorre expansão das células T auxiliares auto-reativas que induzem à ativação, proliferação e diferenciação das células B auto-reativas em células produtoras de anticorpos com conseqüente produção excessiva de anticorpos contra antígenos nucleares. Por conseguinte, surge o perfil imunológico característico dos doentes com LE – o desenvolvimento de níveis elevados de anticorpos anti-nucleares (FAN), particularmente contra DNA, Sm, RNP, Ro e La (SCHUR, 2001; DUARTE, 2004).

3.5.4. Manifestações Clínicas do Lúpus Eritematoso

Os sintomas como mal-estar, fadiga, febre e perda de peso são comuns no LE, como sinais prodrômicos ou na fase ativa da doença, e são

as queixas mais comuns relatadas pelos doentes. Esses podem ser os primeiros sintomas dos doentes com lúpus. Embora a doença seja geralmente insidiosa, os doentes podem apresentar a experiência cumulativa da combinação dos sintomas na dependência dos sistemas acometidos (HERSCHFUS, 1972; RHODUS e JOHNSON, 1990).

Dentre as manifestações sistêmicas do LE, as mais comuns são febre, artralgia e artrite, com acometimento de 90% dos doentes. A pele vem logo a seguir com 85% e o envolvimento renal é de aproximadamente de 60%. Linfadenopatia ocorre em 50% dos casos. O sistema cardiorrespiratório e o SNC são acometidos em 25%, o gastrintestinal em menos de 20% (DUARTE, 2004). Manifestações oculares incluem, entre outros, conjuntivite, fotofobia, cegueira transitória e visão borrada. Das manifestações pulmonares, pleurisia, broncopneumonia e pneumonite são freqüentes (HELLMANN e STONE, 2005). O pericárdio é afetado na maioria dos doentes e insuficiência cardíaca pode resultar de miocardite e hipertensão. Vasculite mesentérica ocorre ocasionalmente e pode se assemelhar a poliarterite nodosa. Complicações neurológicas incluem psicose, convulsões, neuropatias central ou periférica, mielite transversa e acidentes vasculares. O acometimento renal é, muitas vezes, o determinante do prognóstico e da evolução da doença.

O curso e o prognóstico são variáveis e caracterizados por períodos de quiescência e exacerbação da doença que pode envolver órgãos ou tecidos em várias combinações (LOUIS e FERNANDES, 2001).

A. Manifestações cutâneas

As lesões cutâneas do LE podem ser específicas ou não-específicas . As específicas são próprias da doença e permitem considerar três quadros clínicos cutâneos, que podem evoluir com ou sem comprometimento sistêmico. Compreendem o lúpus eritematoso cutâneo crônico, o cutâneo subagudo e o cutâneo agudo. Qualquer destas formas pode representar a doença sistêmica e, quando ocorrer, a melhor denominação será lúpus eritematoso sistêmico, com lesão cutânea tipo crônico, subagudo ou agudo.(SAMPAIO e RIVITTI, 2007).

As lesões crônicas do LE compreendem as formas discóide, profunda, túmida e perniose lúpica. A lesão crônica de LE mais comum é a lesão discóide. Esta se caracteriza por pápulas eritemato-infiltradas e escamosas que se expandem e confluem formando lesões eritemato-escamosas atróficas, com escamas aderentes, espículas córneas foliculares, superfície apergaminhada atrófica e discrômica com telangiectasia. Lesões intensamente queratóticas são denominadas lúpus verrucoso. As lesões discóides localizam-se predominantemente na face, pavilhões auriculares e couro cabeludo, onde provocam alopecia cicatricial. O LE cutâneo crônico pode ser localizado ou disseminado (SONTHEIMER e PROVOST, 1997).

No lúpus cutâneo subagudo, aproximadamente metade dos doentes apresentam quatro ou mais critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para a classificação do LES. Nos doentes acometidos pelo lúpus

cutâneo subagudo, as lesões da pele se resolvem sem cicatriz, apenas apresentando despigmentação residual (CALLEN, 2004). As lesões cutâneas subagudas do LE são classificadas em psoriasiformes e anulares policíclicas, acompanhadas de fotossensibilidade e se localizam nos braços, antebraço e mãos, regiões posterior e anterior do tórax, e menos freqüentemente na face e fronte.

Anticorpos anti-Ro são encontrados em 50 a 60% dos doentes com LE subagudo. Manifestações sistêmicas podem ser observadas em aproximadamente 50% dos casos, com menor índice de comprometimento clínico, neurológico e vascular. Além disso, o comprometimento renal é menos grave (WALLACE, 1997; CHLEBUS et al, 1998; DUARTE, 2004).

A forma cutânea aguda ocorre exclusivamente no lúpus eritematoso sistêmico em atividade. Manifesta-se, principalmente, por lesões em áreas fotoexpostas, a típica lesão em asa de borboleta na região malar ou também por lesões vésico-bolhosas disseminadas, constituindo o quadro de lúpus eritematoso bolhoso.

Manifestações orais são menos freqüentes, e são caracterizadas por lesões de aspectos similares aos da pele. Podem se desenvolver como manifestação inicial ou acompanhar o início de lesões cutâneas (LOURENÇO et al, 2006, 2007). A exata prevalência do envolvimento mucoso em doentes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) é incerta, e, segundo alguns trabalhos, as lesões orais como úlceras ou placas mucosas crônicas podem variar de 9 a 45% em indivíduos com doença sistêmica e de

3 a 20% em doentes com envolvimento cutâneo crônico. (JONSSON et al, 1984; SCHIODT, 1984a,b; BURGE et al, 1989). Na prática clínica os doentes com LE também podem apresentar queixa de xerostomia. Entretanto, neste caso, a maioria dos estudiosos considera que este sintoma seja decorrente da presença de SS associada ao LE e não ao LE por si só.

3.5.5. Diagnose do Lúpus Eritematoso

O diagnóstico do LE é clínico, anatomopatológico e sorológico (KALUNIAN, 1997; LOUIS e FERNANDES, 2001; MOREIRA, 2001). Para o diagnóstico do LES, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR), em 1982, adotou uma lista de onze critérios, confirmando-se a hipótese de LES se quatro deles forem positivos (TAN et al, 1982). Os critérios foram revisados em 1997 (HOCHBERG, 1997) e compreendem: eritema malar, lesão cutânea crônica (discóide), fotossensibilidade, úlceras orais ou nasofaríngeas, artrite não erosiva (acometendo duas ou mais articulações), pleurite (dor, atrito, derrame) ou pericardite (dor, atrito, derrame, alterações de eletrocardiograma), acometimento renal, convulsão ou psicose, alterações hematológicas, alterações imunológicas e presença de anticorpos anti-nucleares (Tabela 2).

Tabela 2: Critérios Diagnósticos do Lúpus Eritematoso Sistêmico de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia (HOCHBERG, 1997).

1- Eritema malar persistente
2- Lesão discóide
3- Fotossensibilidade
4- Úlceras orais
5- Artrite não erosiva envolvendo mais de 2 articulações
6- Serosite (pleurite, pericardite, derrame pleural/pericardico).
7- Doença renal (proteinúria superior a 0,5g/dia ou 3+, cilindrúria).
8- Distúrbios neurológicos (convulsões ou psicose).
9- Distúrbios hematológicos (anemia hemolítica, e/ou leucopenia inferior a 4.000/mm ³ em duas ocasiões, e/ou linfopenia inferior a 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões, e/ou trombocitopenia inferior a 100.000/mm ³).
10- Alterações imunológicas (células LE positivas, e/ou anticorpo anti-DNA nativo, e/ou anticorpo para o antígeno Sm, e/ou reação sorológica falsopositiva para sífilis e confirmada pelos testes de imobilização do <i>Treponema pallidum</i>).
11- Presença de anticorpos anti-nucleares.

A. Histopatologia

Os vários subtipos clínicos de LE apresentam aspectos histopatológicos superponíveis, e por vezes sua distinção morfológica pode ser difícil (BURNS et al, 2004). Os aspectos mais característicos incluem:

- a degeneração vacuolar ou de liquefação da camada basal da epiderme,

- alterações degenerativas do tecido conectivo, consistindo de hialinização, edema, alteração fibrinóide, notadas, principalmente, logo abaixo da epiderme e

- infiltrado linfocítico dérmico (a maioria de linfócito T), com alguns histiócitos, principalmente ao redor dos anexos cutâneos.

A presença de no mínimo 2 desses critérios é fundamental para o diagnóstico histológico de LE.

Outras alterações também podem ser encontradas, e constituem critérios secundários que apoiam o diagnóstico (BURNS et al, 2004):

- afinamento e palidez da epiderme, com relativa hiperqueratose e rolhas córneas foliculares,

- espessamento da membrana basal da epiderme e, às vezes, de pequenos vasos e

- degeneração elastótica prematura do colágeno nas áreas fotoexpostas.

B. Imunofluorescência Direta

O exame de imunofluorescência direta (IFD) é de grande valia no diagnóstico diferencial do LE. Ele é utilizado para demonstrar complexos antígeno-anticorpos (IgG , IgM, IgA e complemento) presentes na junção dermo-epidérmica de lesões de pele.

No LE, a reatividade das imunoglobulinas parece estar dirigida contra componentes nucleares e da zona da membrana basal (ZMB). Podem ocorrer depósitos de IgG, IgM, Ig A e complemento(C₃) na ZMB,sendo os depósitos de IgG e IgM os mais freqüentes, principalmente nas formas cutâneo-crônicas e cutâneo-subagudas. O depósito de todos esses imuno-reactantes juntos na ZMB chama-se banda lúpica. Esta ocorrência é pesquisada através do teste da banda lúpica que é um método muito sensível para o diagnóstico do LES na pele sã e lesada. Também pode ocorrer fluorescência na parede dos vasos dérmicos, anexos e nos núcleos dos queratinócitos (SAMPAIO e RIVITTI, 2007).

Podem ocorrer vários padrões de depósitos, tais como o homogêneo, o fibrilar, o linear e o granuloso, que podem ser focais ou contínuos. Notam-se, ocasionalmente, corpos citóides fluorescentes na junção dermo-epidérmica com IgM ou IgA. Corpos citóides fluorescentes são encontrados na derme papilar e representam queratinócitos basais degenerados.

A prevalência das imunoglobulinas na ZMB é determinada, em parte, pela idade, localização e morfologia da lesão, atividade da doença e tratamento.

3.5.6. Xerostomia no Lúpus Eritematoso

A grande maioria dos estudiosos considera que o envolvimento das glândulas salivares no LE está associado à SS, atribuindo a queixa de xerostomia à presença de SS secundária nestes doentes (ESTES e CHRISTIAN, 1971; ALARCÓN-SEGOVIA et al, 1974; GRENNAN et al, 1977; MOUTSOPOULOS et al, 1980b; ANDONOPOULOS et al, 1990; NOSSENT e SWAAK, 1998; SUTCLIFFE et al, 1998; MANOUSSAKIS et al, 2004; SZANTO et al, 2006; ALBILIA et al, 2007). Entretanto, já foi observado na prática clínica que muitos doentes com LE podem apresentar queixa de xerostomia, mesmo sem haver essa suposta associação com SS. Além disso, já existem poucos estudos demonstrando a queixa de xerostomia em doentes com LE isoladamente, sem associação com SS (ALARCÓN-SEGOVIA et al, 1974; MOUTSOPOULOS et al, 1980b; JONSSON et al, 1986; SREEBNY e SCHWARTZ, 1986; SREEBNY et al, 1988, 1989b, ANDONOPOULOS et al, 1990; FRIEDLAENDER, 1992; JENSEN et al, 1999, GILBOE et al, 2001).

Gilboe et al (2001) encontraram prevalência de xerostomia em 37% dos doentes com LE, e demonstraram que a presença de sintomas *sicca* (xerostomia e xeroftalmia) em doentes com LE isoladamente é mais comum que em pessoas saudáveis e doentes com artrite reumatóide (AR).

Guobis et al (2008) encontraram prevalência de 9,1% de xerostomia em doentes com LE. Em outros estudos, a prevalência de xerostomia no LE

variou de 1 a 80% (JACOBS et al, 1979; JONSSON et al, 1982; RHODUS e JOHNSON, 1990; JENSEN et al, 1999).

Jensen et al (1999), em estudo dos sintomas *sicca* (xerostomia e xeroftalmia) e de características salivares em doentes com LES, mostraram que a saliva total não estimulada e a quantidade de proteínas ricas em prolina na saliva submandibular de doentes com LE estavam bastante reduzidas. Ainda nesses doentes, a contagem microbiana oral estava aumentada em relação ao grupo controle, assim como o número de alterações presentes na mucosa oral. Além disso, seus resultados mostraram que os sintomas *sicca*, embora freqüentes (80% dos casos), não se correlacionavam com a taxa de secreção salivar e sim com a contagem microbiana oral.

Jonsson et al (1982) investigaram sinais e sintomas de envolvimento das glândulas salivares por meio da medida de fluxo, análise química da saliva da parótida e biopsia de glândula salivar em 20 doentes com LE. Os resultados dessa pesquisa revelaram que 40% dos doentes apresentavam queixa de xerostomia associada a redução significativa de fluxo salivar e aumento da concentração salivar de sódio, proteína e carboidrato. Ainda nesse estudo, a análise histopatológica das glândulas salivares biopsiadas mostrou importantes alterações inflamatórias relacionadas com a deterioração da função da glândula salivar maior.

Skopouli et al (1991) e Manoussakis et al (2004) demonstraram que uma notável diferença histopatológica das glândulas salivares menores entre

doentes com SS primária e doentes com LE associado a SS era a presença de infiltrado linfocitário perivascular no segundo grupo (que foi atribuído à presença do LE). Esta característica pareceu claramente distinta do clássico achado de infiltração linfocitária periductal da SS primária.

Outros autores (BEN-ARYEH et al, 1993) detectaram ainda, em doentes diagnosticados com LE, concentrações salivares de IgA e IgM elevadas (imunoglobulinas produzidas localmente), diferente da IgG que é oriunda do plasma e que não se mostrou elevada. Esses achados indicaram o envolvimento das glândulas salivares no LE, corroborando os dados encontrados em outros estudos nos quais análises histopatológicas demonstraram aumento da proliferação linfocitária nas glândulas salivares menores de doentes com LE (MOUTSOPOULOS et al, 1980b; JONSSON et al, 1982).

Esse corpo de evidências apóia a hipótese de que as alterações das glândulas salivares nos doentes com LE podem refletir a apresentação multissistêmica da própria doença, podendo ser uma manifestação específica do LE – sialadenite lúpica.

4. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Amostra

Durante o período de março de 2007 a março de 2009, cinquenta e seis doentes, acompanhados na Divisão de Dermatologia e/ou de Reumatologia do HC-FMUSP, foram avaliados e divididos em dois grupos. Um grupo foi composto por 29 doentes com diagnóstico de LE (incluindo qualquer das suas formas, seja ele cutâneo crônico, subagudo ou agudo ou ainda LE sistêmico, sob tratamento ou não da doença) e o outro por 27 doentes com SS, realizando ou não tratamento da doença. Todos os doentes apresentavam em comum a queixa de xerostomia.

Os doentes do grupo com SS tinham o diagnóstico clínico e laboratorial de SS baseados nos critérios propostos pelo consenso do grupo Americano-Europeu (VITALI et al, 2002) (Tabela 1).

Os doentes do grupo com LE tinham o diagnóstico confirmado de LE de acordo com os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (HOCHBERG, 1997). Esses critérios compreendem: eritema malar, lesão cutânea crônica (discóide), fotossensibilidade, úlceras orais ou nasofaríngeas, artrite não erosiva (acometendo duas ou mais articulações), pleurite (dor, atrito, derrame) ou pericardite (dor, atrito, derrame, alterações de eletrocardiograma), acometimento renal, convulsão ou psicose,

alterações hematológicas, alterações imunológicas e presença de anticorpos antinucleares (Tabela 2). A hipótese de LES foi confirmada na vigência de pelo menos quatro dos 11 critérios. Além destes critérios, também levamos em consideração para o diagnóstico de LE a presença de lesões cutâneas ou mucosas compatíveis com LE e confirmadas por meio de exame clínico, sorológico, histopatológico e de imunofluorescência direta, quando presentes.

4.2. Critérios de Inclusão

- Doentes com queixa de xerostomia diagnosticados clínica e laboratorialmente como SS ou como LE, acompanhados na Divisão de Dermatologia e/ou de Reumatologia do HC-FMUSP.
- Doentes com diagnóstico comprovado de acordo com os critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais aplicáveis.
- Os doentes foram divididos em dois grupos. Um grupo foi constituído apenas por indivíduos com SS, com ou sem tratamento da doença. O outro grupo foi constituído por doentes com LE em qualquer das suas formas, seja ele cutâneo crônico, subagudo ou agudo ou ainda LE sistêmico, sob tratamento ou não da doença de base.
- Todos os doentes selecionados apresentavam compreensão e capacidade para ler e assinar o Termo de Consentimento Pós-Informado, submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) do

HC-FMUSP. Foi oferecida a todos os doentes a possibilidade de interromper a participação no grupo de estudo, em qualquer momento que o desejasse.

4.3. Critérios de Exclusão

- Doentes que se recusassem a participar da pesquisa e/ou não aceitassem assinar o Termo de Consentimento Pós-Informado.
- Doentes em estado muito grave ou com risco de vida, impossibilitados de submeter-se aos exames subsidiários.
- Doentes com outras enfermidades passíveis de causar xerostomia como tratamentos radioativos prévios na cabeça e pescoço, infecção por hepatite C, síndrome da imunodeficiência adquirida, linfoma pré-existente, sarcoidose, amiloidose, hemocromatose, doença enxerto-*versus*-hospedeiro e uso crônico de drogas passíveis de causar xerostomia como anticolinérgicos, anti-histamínicos, anti-parkinsonianos, alcalóides de beladona, antidepressivos tricíclicos, opióides, anti-epilépticos e ansiolíticos.

4.4. Coleta de dados clínicos

Durante o exame do doente e de acordo os dados dos prontuários, foram anotados a história clínica, os dados clínico-demográficos como raça,

sexo e idade, todas as medicações em uso, a duração do diagnóstico de SS ou de LE, as comorbidades e os antecedentes pessoais do doente em questão além dos exames sorológicos já existentes, principalmente os auto-anticorpos (FAN, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-SM, anti-RNP), e complemento (C₃ e C₄). Nos casos em que a sorologia estava incompleta, foram colhidos os exames laboratoriais necessários. Esses dados foram tabulados para posterior correlação com os achados histopatológicos das glândulas salivares biopsiadas.

Todos os doentes foram questionados quanto à presença de xerostomia/boca seca e a duração deste sintoma.

4.5. Avaliação clínica da xerostomia

Considerando que a xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca conseqüente ou não à diminuição da função das glândulas salivares (SREEBNY, 1989a; SREEBNY et al, 1989b, 1992; FIELD et al, 1997; FOX, 1997; LONGMAN et al, 1997; ANTTILA et al, 1998; NARHI et al, 1999; SREEBNY, 2000), a avaliação clínica deste sintoma foi realizada através do questionamento ao doente quanto à sensação de boca seca e a duração deste sintoma. Além disso, outros sintomas associados à presença de xerostomia também foram avaliados como dificuldade de deglutir e distorção ou diminuição do senso do paladar ou olfato, história de glossodínia e edema de parótida intermitente ou duradouro.

Foi realizado também o exame clínico da mucosa bucal, no qual se avaliou a presença de sinais que contribuíam para o estabelecimento do diagnóstico como o estado de hidratação da mucosa, a existência de coleção de saliva no soalho bucal, aspecto clínico e observação da integridade da mucosa, existência de cáries e de queilite angular. Além disso, foi realizado, em todos os doentes, o teste de adesão da espátula no dorso da língua ou mucosa jugal e o massageamento das glândulas parótidas para avaliar a secreção salivar pelo orifício da papila parotídea (FEIO e SAPETA, 2005).

4.6. Biopsia de glândulas salivares menores

Todos os doentes foram submetidos à biopsia de glândulas salivares menores. As biopsias foram encaminhadas para exame histopatológico e de imunofluorescência direta.

A biopsia de glândulas salivares menores foi realizada de acordo com a técnica padronizada por Greenspan et al (1974) com retirada das glândulas individualmente através de uma incisão na região da mucosa do lábio inferior.

Os seguintes passos foram realizados:

1. Infiltração com anestésico local associado a vasoconstritor (prilocaína 3% + felipressina 0,03 UI/ml) no local escolhido para a incisão, próximo à área em que se observam as saliências das glândulas na mucosa.

2. Incisão de 1,5 a 2,0 cm com bisturi lâmina 15 na face mucosa do lábio inferior lateral à linha média.
3. Dissecção e remoção individual de pelo menos 12 lóbulos de glândulas salivares mucosas.
4. Sutura com pontos simples de fio 4.0 Vycril reabsorvível.

Das glândulas salivares mucosas retiradas, pelo menos sete eram encaminhadas para estudo histopatológico e cinco encaminhadas para estudo de imunofluorescência direta.

4.7. Histopatologia

Os espécimes das biopsias das glândulas salivares menores, separados para exame histopatológico, foram fixados em formol tamponado a 10%, embebidos em parafina e, posteriormente, cortados a 4µm de espessura e preparados em lâminas de vidro. Em seguida, foram corados com hematoxilina/ eosina (HE) para análise histológica. Também foi realizada coloração histoquímica de PAS (ácido periódico de *Schiff*) para avaliar alterações da membrana basal.

Todos os espécimes foram avaliados por dois examinadores.

As lâminas foram analisadas morfológicamente em microscópio óptico (marca Nikkon Optiphot) equipado com câmera digital para registro dos resultados em fotomicrografia.

4.8. Critérios empregados na análise histopatológica

O número de lóbulos glandulares, a área parenquimatosa, a presença de infiltrado linfocitário periductal, atrofia, agressão ductal e fibrose foram avaliados em cada espécime. Para o diagnóstico de SS, o critério-ouro utilizado foi a presença de foco linfocitário definido, de acordo com o grupo Americano-Europeu (VITALI et al, 2002), como um infiltrado contendo um grupo de 50 ou mais linfócitos por 4mm^2 de tecido glandular. A agressão ductal foi definida pela presença de exocitose de linfócitos na parede do ducto. Além disso, os lóbulos glandulares eram avaliados histologicamente quanto ao grau de intensidade do infiltrado inflamatório existente (sialadenite) em 3 níveis (leve, moderada e intensa), de acordo com a exuberância do infiltrado.

4.9. Imunofluorescência Direta

As amostras de glândulas salivares separadas para IFD foram transportadas acondicionadas em meio de Michel, armazenadas com crioprotetor e colocada em freezer -20°C . Em criostato, a -20°C , os fragmentos de glândula foram cortados a 4μ de espessura e colocados em lâmina silanizada (3 cortes por lâmina). Para a reação, os cortes receberam o conjugado (anti-imunoglobulina humana produzida em animal imunizado e associada a um fluorocromo = conjugado FITC) diluído em Azul de Evans.

Os conjugados anti-humanos utilizados foram: anti- IgG , anti- IgA, anti- IgM e anti- C₃ (todos adquiridos comercialmente, marca Sigma Aldrich).

Os cortes permaneceram com o conjugado por 30 minutos, em câmara úmida sob temperatura ambiente, no escuro para formação do imunocomplexo.

A seguir, as lâminas foram lavadas em TBS (tampão trizma base com cloreto de cálcio) pH 7,5 por dois períodos de 10 minutos cada ou um período de 20 minutos.

Em seguida, as lâminas foram montadas com glicerina tamponada (pH 8,5) e lamínula de vidro e mantidas no escuro e sob refrigeração até o momento da leitura.

A leitura foi realizada em microscópio de fluorescência HBO 50w (filtro CB12) marca Carl Zeiss, com oculares de 10x e objetivas de 16x e 40x, acoplado à câmera fotográfica para registro dos resultados.

O resultado foi descrito observando-se o padrão e localização da fluorescência.

4.10. Análise dos dados

Os dados histopatológicos e de IFD foram analisados comparativamente e qualitativamente. Nos doentes com LE que já tinham IFD de lesão de pele, foi feita a comparação entre a IFD da glândula salivar

e da pele para avaliar se existia alguma correlação ou correspondência entre os depósitos de imunoglobulina. Além disso, foram registrados utilizando-se microscópio óptico equipado com câmera fotográfica digital.

4.11. Aspectos Éticos

Esta investigação foi desenvolvida de acordo com os princípios emanados da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O protocolo foi enviado para a análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e foi aprovado. A carta de aprovação encontra-se em anexo (Anexo A). Os doentes assinaram um termo de consentimento (Anexo B) após terem sido informados dos procedimentos deste estudo.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Dos 56 doentes estudados no ambulatório de Dermatologia e Reumatologia do HCFMUSP, com queixa de xerostomia, 27 apresentavam o diagnóstico de SS e 29 possuíam o diagnóstico de LE. Dos 56 doentes com xerostomia, 54 eram mulheres e apenas dois eram do sexo masculino.

5.1. Conjunto dos resultados dos doentes com diagnóstico de síndrome de Sjögren (n=27)

A. Aspectos demográficos e histórico-clínicos

Dos 27 doentes do grupo com SS, 12 eram negros, 10 eram pardos e cinco eram brancos (Figura 2). Apenas um era do sexo masculino, com 33 anos de idade, e 26 eram do sexo feminino, com idades variando de 25 a 75, porém, com frequência maior entre os 30 e 60 anos (Figura 3). Vinte e um casos estavam sob tratamento da doença, no momento da biopsia, com alguma destas medicações: prednisona, azatioprina, cloroquina, anti-inflamatórios não-esteróides, diltiazem, metotrexate ou pilocarpina (Figura 4). Além da queixa de xerostomia, todos os doentes do grupo de SS apresentavam alguma outra manifestação clínica da doença, sendo a xeroftalmia a mais freqüente de todas (Tabela 3).

Figura 2- Distribuição racial no grupo com SS

Figura 3- Distribuição quanto ao sexo no grupo com SS

Figura 4- Porcentagem dos doentes com SS que estavam ou não sob tratamento no momento da biopsia

Tabela 3- Manifestações clínicas da síndrome de Sjögren, além da xerostomia

CASO	RAÇA	SEXO	IDADE	OUTRAS MANIFESTAÇÕES DE SS ALÉM DA XEROSTOMIA
1	P	F	38	xeroftalmia, secura nasal e vaginal
2	B	F	52	xeroftalmia, xerose cutanea, dispareunia
3	P	F	25	xeroftalmia, secura nasal
4	B	F	66	xeroftalmia, secura nasal, disúria
5	B	F	42	xeroftalmia, odinofagia, fenômeno de Raynaud
6	P	F	57	vasculite, fenômeno de Raynaud, artralgia, xeroftalmia
7	N	F	25	vasculite, GNF, xeroftalmia
8	N	F	34	vasculite, fenômeno de Raynaud, secura nasal, xeroftalmia
9	N	F	36	xeroftalmia, secura nasal e vaginal
10	B	F	28	fenômeno de Raynaud, artralgia e xeroftalmia
11	N	F	70	odinofagia, disúria, secura nasal, xeroftalmia
12	N	F	58	xerose, xeroftalmia, secura nasal e vaginal
13	P	F	54	xeroftalmia, fenômeno de Raynaud, trombose venosa
14	P	F	38	xerose, xeroftalmia
15	N	M	33	Xeroftalmia
16	B	F	39	xerose, xeroftalmia
17	P	F	75	xeroftalmia, secura nasal
18	N	F	49	GNF, fenômeno Raynaud, xeroftalmia
19	N	F	51	xerose, xeroftalmia
20	P	F	40	vasculite, xeroftalmia
21	P	F	57	xeroftalmia, xerose, secura vaginal
22	N	F	45	xeroftalmia, xerose, secura nasal e vaginal
23	N	F	41	Xeroftalmia
24	N	F	48	xeroftalmia, secura nasal
25	P	F	53	xeroftalmia, secura nasal
26	P	F	52	Xeroftalmia
27	N	F	67	xeroftalmia, xerose, artralgia, fenômeno de Raynaud

SS- Síndrome de Sjogren; GNF- glomerulonefrite; M-masculino; F-feminino; B-branco; N-negro; P-pardo

B. Aspectos microscópicos das biopsias de glândulas salivares

Histopatologia

A análise histopatológica das biopsias de glândulas salivares dos doentes com SS demonstraram material adequado para aplicação dos critérios de avaliação da SS. Todos os doentes deste grupo preenchiam os critérios diagnósticos da SS e, portanto estavam aptos a participar do trabalho.

Dos 27 doentes deste grupo, 52% (n=14) apresentaram sialadenite linfocítica intensa, 37% (n=10) apresentaram sialadenite moderada e 11% (n=3) tinham apenas grau leve de inflamação (Figura 5). Além da sialadenite linfocítica, todos os doentes deste grupo apresentaram algum grau de agressão ductal, assim como áreas de atrofia leve a acentuada. A maioria apresentou também alguma evidência de fibrose.

Figura 5- Classificação da intensidade da sialadenite nos doentes com SS

Em todos os espécimes, a exocitose de linfócitos estava associada também à destruição das células mioepiteliais e ductais (tanto basais quanto lumbais). Além disso, em 10 casos que exibiam sialadenite intensa e em quatro casos com sialadenite moderada havia intensa agressão ductal, com importante destruição de ductos e ácinos, destruição de células mioepiteliais, atrofia acentuada da glândula, fibrose parenquimatosa glandular disseminada e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo. Os ductos interlobulares eram os mais afetados (100% dos casos). Nenhum caso do grupo exibiu hialinização ou espessamento da membrana basal periductal (Figura 6A e B).

FIGURA 6

Figura 6– Aspectos histopatológicos e de imunofluorescência direta das glândulas salivares na SS e no LE

Figura 6A e B– Aspectos histopatológicos das glândulas salivares na SS: sialadenite linfocítica intensa, infiltração e destruição ductal. Parênquima glandular com fibrose e atrofia (HE, magnificação original 40x e 250x, respectivamente)

Figura 6C- Aspectos histopatológicos das glândulas salivares no LE, com sialadenite crônica leve. Nota-se, também, infiltrado linfocitário perivascular (HE, magnificação original 40x)

Figura 6D- Hialinização da membrana basal periductal no LE (HE, magnificação original 250x)

Figura 6E- Espessamento da membrana basal periductal no LE (PAS, magnificação original 400x)

Figura 6F- Imunofluorescência direta na SS: depósitos de IgA intercelular epitelial no ducto excretor (magnificação original, 400x)

Figura 6G- Imunofluorescência direta no LE: depósitos homogêneos de IgG na membrana basal ductal e lóbulos acinares (magnificação original 400x)

Imunofluorescência direta

No exame de IFD, observou-se que no grupo com SS, 11 casos (41%) apresentaram depósito de IgA epitelial intercelular ductal com fluorescência moderada a intensa, de padrão homogêneo na maioria das vezes. Destes 11 casos, 8 casos (30%) apresentavam depósito isolado de IgA e 3 casos (11%) demonstravam depósito de IgA associado ao depósito de IgG. Dos 27 doentes do grupo, apenas um caso apresentou depósito isolado de IgG e um caso demonstrou depósito de IgM. Nenhum doente apresentou depósito de C₃ na IFD. Por outro lado, 14 dos 27 casos (52%) apresentaram IFD negativa (Figura 7).

Figura 7- Imunofluorescência direta das glândulas salivares nos doentes com SS

Dos 14 casos com IFD negativa, 10 casos exibiam sialadenite intensa e quatro casos demonstravam sialadenite moderada ao exame histopatológico. Entretanto, em todos esses 14 casos havia intensa agressão ductal, com importante destruição de ductos e ácinos, destruição de células mioepiteliais, atrofia acentuada da glândula, fibrose parenquimatosa glandular disseminada e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo. Todos esses casos com IFD negativa apresentavam duração da doença SS e do sintoma de xerostomia igual ou maior que três anos (Tabela 4).

Tabela 4 – Correlação entre alterações histopatológicas das glândulas salivares, IFD e duração da SS.

Caso	AP de glândula salivar	IFD de glândula salivar	duração da doença (meses)	duração da xerostomia (meses)
1	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa, atrofia acentuada da glândula e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo.	Negativo	64m	72m
2	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose e atrofia moderada da glândula.	Ig A-fluorescência homogênea, moderada intercelular ductal e na membrana basal ductal..	24m	24m
3	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	Negativo	36m	48m
4	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	Negativo	36m	40m
5	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de atrofia moderada da glândula.	Ig A-fluorescência linear, moderada, intercelular ductal e na membrana basal ductal.	24m	24m
6	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa e atrofia acentuada da glândula.	Ig G- fluorescência linear, discreta na membrana basal ductal.	62m	66m
7	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de atrofia leve da glândula.	Ig M- fluorescência granulosa, discreta intercelular ductal das glândulas salivares.	60m	62m
8	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de atrofia leve da glândula.	Ig A- fluorescência homogênea, intercelular ductal, moderada das glândulas salivares.	12m	15m
9	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	Negativo	60m	62m
10	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	Negativo	36m	36m

11	Sialadenite crônica intensa, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose e atrofia moderada da glândula.	Ig A- fluorescência homogênea, moderada intercelular ductal das glândulas salivares. Ig G- fluorescência intercelular discreta dos ductos das glândulas salivares	36m	36m
12	Sialadentie crônica leve com agressão do epitélio ductal.	Ig A- fluorescência homogênea, moderada intercelular ductal das glândulas salivares.	3m	4m
13	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa, atrofia acentuada da glândula e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo.	Negativo	36m	38m
14	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	Negativo	60m	62m
15	Sialadenite crônica intensa, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose e atrofia moderada da glândula.	Ig A, G- fluorescência homogênea, intensa intercelular ductal e na membrana basal ductal.	2m	3m
16	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de atrofia moderada da glândula.	Ig A- fluorescência granulosa, moderada, intercelular ductal da glândula salivar. IgG- fluorescência granulosa, discreta na membrana basal ductal.	6m	6m
17	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa, atrofia acentuada da glândula e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo.	Negativo	36m	36m
18	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	Negativo	72m	78m
19	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa, atrofia acentuada da glândula e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo.	Negativo	60m	66m
20	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa e atrofia acentuada da glândula.	Negativo	72m	72m

21	Sialadenite crônica intensa, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose e atrofia moderada da glândula.	Ig A- fluorescência homogênea, moderada intercelular ductal da glândula salivar	72m	78m
22	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	Negativo	36m	36m
23	Sialadenite crônica leve com agressão do epitélio ductal.	Ig A- fluorescência homogênea, intensa intercelular ductal das glândulas salivares.	60m	62m
24	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa, atrofia acentuada da glândula e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo.	Negativo	36m	36m
25	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose e atrofia moderada da glândula.	Ig A- fluorescência homogênea, moderada, intercelular ductal da glândula salivar.	6m	8m
26	Sialadenite crônica leve com agressão do epitélio ductal e atrofia leve.	Ig A- fluorescência homogênea, moderada, intercelular ductal da glândula salivar.	12m	12m
27	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	Negativo	36m	36m

AP- anátomo-patológico; IFD- imunofluorescência direta

5.2. Conjunto dos resultados dos doentes com diagnóstico de lúpus eritematoso (n=29)

A. Aspectos demográficos e histórico-clínicos

Dos 29 doentes do grupo com LE, oito eram negros, 12 eram pardos e nove eram brancos (Figura 8). Apenas um era do sexo masculino, com 48 anos de idade, enquanto que 28 eram do sexo feminino, com idades variando de 16 a 77 anos, com frequência maior entre os 20 e 50 anos de idade (Figura 9).

Dos 29 casos, 22 apresentavam a classificação clínica de LES, cinco de LE cutâneo crônico ou discóide (LED) e dois de LE subagudo (LESA) (Figura 10). Além disso, no momento da biopsia, 23 casos estavam sob tratamento da doença com alguma destas medicações: prednisona, cloroquina, talidomida, azatioprina ou metotrexate (Figura 11).

Todos os casos de LES preenchiem no mínimo quatro dos 11 critérios da Academia Americana de Reumatologia (HOCHBERG, 1997) para o diagnóstico de LES (Anexo C). Os casos de LED e LESA tinham o diagnóstico confirmado através de biopsia e IFD de pele. Estas biopsias eram compatíveis com LE. Além disso, no momento da biopsia, 17 doentes apresentavam lesão cutânea e/ou mucosa de LE, enquanto 12 casos não apresentavam nenhuma lesão de pele ou mucosa (Tabela 5).

Figura 8- Distribuição racial no grupo com LE

Figura 9- Distribuição quanto ao sexo no grupo com LE

Figura 10- Classificação clínica dos doentes com LE

LES- Lupus eritematoso sistêmico; LED- Lupus eritematoso discóide; LESA- Lupus eritematoso subagudo

Figura 11- Porcentagem dos doentes com LE que estavam ou não sob tratamento no momento da biópsia

Tabela 5- Informações sobre quadro clínico cutâneo e sua correlação anátomo-patológica no grupo com LE.

Caso	raça	sexo	idade	Diagnóstico	Lesão cutânea no momento da biopsia	AP de lesão cutânea	IFD de lesão cutânea
28	N	F	55	LED	ausente	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig M
29	N	F	53	LED	presente (face)	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig A,M,G,C3
30	B	F	44	LED	presente (face)	dermatite de interface liquenóide compatível com LE	Ig A,M,G,C3
31	P	F	49	LED	ausente	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig M
32	B	F	39	LED	presente (boca)	mucosite de interface compatível com LE	Negativo
33	P	F	26	LES	presente (face e tronco)	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	IgM
34	P	F	35	LES	presente (face e boca)	mucosite de interface compatível com LE	IgM, G,A,C3
35	P	F	34	LES	presente (face)	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig M,A
36	B	F	49	LES	presente (face e boca)	mucosite de interface compatível com LE	Ig M corpos citoides
37	P	F	29	LES	presente (boca)	mucosite de interface compatível com LE	Negativo
38	P	F	39	LES	ausente	-	-
39	B	F	25	LES	ausente	biopsia de lesão antiga:dermatite perivascular e perianexial com derrame pigmentar	Ig M ,C3
40	N	F	34	LES	presente (face e tronco)	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig G
41	P	F	41	LES	ausente	-	-
42	B	F	37	LES	presente (face)	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig G,M,A
43	P	F	22	LES	presente (face e boca)	mucosite de interface compatível com LE	Ig A, M
44	P	F	16	LES	presente (face, tronco e membros)	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig A, M, G
45	N	F	60	LES	ausente	-	-
46	B	F	52	LES	presente (face e boca)	mucosite de interface compatível com LE	Negativo
47	P	F	30	LES	ausente	-	-
48	B	F	44	LES	ausente	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Negativo
49	B	F	41	LES	presente (face)	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig A,M,G,C3
50	N	F	41	LES	ausente	-	-
51	P	F	37	LES	ausente	-	-
52	P	F	53	LES	presente (couro cabeludo, face)	alopecia de padrão cicatricial. Favorecida a possibilidade de lúpus eritematoso. PAS: Membrana basal da epiderme espessada	Ig A, M, G e C3
53	N	F	51	LES	ausente	-	-
54	N	F	42	LES	ausente	-	-
55	N	M	48	LESA	presente (face)	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Negativo
56	B	F	77	LESA	presente (face e tronco)	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig G

AP- anátomo-patológico; IFD- imunofluorescência direta; LES- Lupus eritematoso sistêmico; LED- Lupus eritematoso discóide; LESA- Lupus eritematoso subagudo; PAS- ácido periódico de Schiff

B. Aspectos microscópicos das biopsias de glândulas salivares

Histopatologia

Nos doentes com LE, evidenciou-se que 76% dos casos (n=22) exibiam sialadenite crônica leve, 24% dos casos (n=7) apresentaram sialadenite moderada e nenhum caso apresentou sialadenite intensa (Figura 12).

Figura 12- Classificação da intensidade da sialadenite nos doentes com LE

Em todos os casos os ductos excretores e a morfologia da célula acinar estavam preservados (Figura 6C). Exocitose de linfócitos com agressão ductal não foram detectadas nesses casos (Tabela 6). Em 86% dos casos (n=25) não havia evidência de atrofia. Apenas quatro casos (13%) exibiam áreas focais de atrofia leve (casos 44, 45, 50, 53). Além disso, em 100% dos casos havia espessamento e hialinização da membrana basal ductal, observados tanto no exame histopatológico (Tabela 6) quanto no exame de coloração histoquímica por PAS (Figura 6D e E). Em 69% dos casos (n=20), observou-se a presença de importante infiltrado linfocitário perivascular (Figura 6C). Destes 20 casos, 17 tinham mais de 2 anos de duração da doença. Os casos que não apresentaram infiltrado perivascular na histopatologia tinham menos de sete meses de doença (Tabela 6). Dilatação e congestão vascular também foram observados. Por outro lado, não foi observada correlação entre a duração do LE e da xerostomia e a intensidade da sialadenite.

Tabela 6- Resultados da histopatologia e IFD e correlação entre infiltrado perivascular e duração do LE.

Caso	Diagnóstico	Infiltrado perivascular	AP de glândula salivar	IFD de glândula salivar	duração doença (meses)
28	LED	Ausente	Sialadenite crônica moderada com infiltrado linfocítico periductal, acompanhado de espessamento e hialinização da membrana basal periductal.	Ig G, A- fluorescência homogênea, moderada, intercelular e na membrana basal ductal	1m
29	LED	Presente	Sialadenite crônica moderada, com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Negativo	36m
30	LED	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal	Ig G, A- fluorescência linear, moderada na membrana basal ductal	30m
31	LED	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	IgG - fluorescência homogênea moderada na membrana basal ductal	48m
32	LED	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	IgG - fluorescência homogênea moderada na membrana basal ductal	84m
33	LES	Presente	Sialadenite crônica moderada com infiltrado linfocítico perivascular, acompanhado de espessamento e hialinização da membrana basal periductal.	Negativo	1m
34	LES	Presente	Sialadenite crônica moderada com infiltrado linfocítico perivascular e periductal, acompanhado de espessamento e hialinização da membrana basal periductal.	Ig G- fluorescência homogênea, intensa na membrana basal ductal.	30m
35	LES	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G- fluorescência linear, moderada nos espaços intercelulares e na membrana basal ductal .	62m
36	LES	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G- fluorescência homogênea, moderada, focal na membrana basal ductal .	60m
37	LES	Ausente	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig M- Presença de fluorescência granulosa, discreta na membrana basal ductal .	1m
38	LES	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G- fluorescência homogênea, moderada na membrana basal ductal.	60m
39	LES	Ausente	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal	Ig G- fluorescência homogênea, moderada na membrana basal ductal.	7m
40	LES	Presente	Sialadenite crônica moderada com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Negativo	1m
41	LES	Ausente	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G, A- fluorescência homogênea, moderada na membrana basal ductal.	2m
42	LES	Ausente	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G, A- fluorescência homogênea, moderada na membrana basal ductal	6m
43	LES	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Negativo	1m

44	LES	Ausente	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal. Atrofia ductal leve.	IgG-fluorescência homogênea, moderada na membrana basal ductal. C3 - fluorescência granulosa, moderada na membrana basal ductal.	7m
45	LES	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal. Atrofia ductal leve.	IgG-fluorescência homogênea, intensa na membrana basal ductal .	24m
46	LES	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Negativo	72m
47	LES	Ausente	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Negativo	4m
48	LES	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	IgG- fluorescência homogênea, moderada na membrana basal ductal	24m
49	LES	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	IgG- fluorescência homogênea, moderada na membrana basal ductal.	84m
50	LES	Ausente	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G, A- fluorescência homogênea, moderada na membrana basal ductal . IgM- fluorescência granulosa, moderada na membrana basal ductal	2m
51	LES	Presente	Sialadenite crônica moderada com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G- fluorescência homogênea, intensa na membrana basal ductal . Ig A- fluorescência granulosa, moderada na membrana basal ductal.	36m
52	LES	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G, A- fluorescência homogênea, moderada na membrana basal ductal	72m
53	LES	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal. Atrofia ductal leve.	Negativo	36m
54	LES	Ausente	Sialadenite crônica moderada acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Negativo	12m
55	LESA	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Negativo	36m
56	LESA	Presente	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig A, M- fluorescência granulosa, discreta na membrana basal ductal.	48m

Imunofluorescência direta

No grupo com LE, 62% dos casos (n=18) apresentavam depósito de IgG homogêneo na membrana basal ductal. Destes 18 casos que exibiam IgG na IFD, 56% (n=10) demonstrou depósito isolado de IgG, 33% (n=6) apresentou depósito de IgG associado a IgA, 5,5%(n=1) demonstrou depósito de IgG com C₃ e 5,5%(n=1) demonstrou depósito de IgG associado a IgM e IgA na membrana basal ductal. Nenhum caso apresentou depósito isolado de IgA. Além disso, dos 29 casos com LE, 9 (31%) apresentaram IFD negativa, um caso exibiu depósito isolado de IgM e um caso demonstrou depósito de IgM associado a IgA (Figura 13).

Figura 13- Imunofluorescência direta das glândulas salivares nos doentes com LE

Ao se comparar a IFD da glândula salivar com a IFD da lesão de pele daqueles doentes que já haviam realizado este exame previamente (n=21), observou-se que em apenas dois casos houve resultado totalmente semelhante das IFD da pele e da glândula (casos 46 e 55) e em seis casos houve correspondência de apenas algumas imunoglobulinas nas IFD (casos 30, 34, 42, 44, 49, 52). Na maioria dos casos (n=13) não houve nenhuma correspondência entre os depósitos encontrados na pele e na glândula (Tabela 7). Exemplos dos resultados de imunofluorescência direta no grupo com SS e no grupo com LE são mostrados nas Figuras 6F e 6G, respectivamente.

Na Tabela 8, estão listados os principais aspectos histopatológicos encontrados nas glândulas salivares dos doentes com LE e SS.

Tabela 7- Comparação entre IFD de pele e de glândula salivar nos doentes com LE.

Caso	Diagnóstico	IFD de glândula salivar	IFD de lesão cutânea
28	LED	Ig G, A	Ig M
29	LED	Negativo	Ig A,M,G,C3
30	LED	Ig G, A	Ig G,A,M,C3
31	LED	IgG	Ig M
32	LED	IgG	Negativo
33	LES	Negativo	Ig M
34	LES	Ig G	Ig G, M, A, C3
35	LES	Ig G	Ig M, A
36	LES	Ig G	Ig M
37	LES	Ig M	Negativo
38	LES	Ig G	Não tem
39	LES	Ig G	Ig M ,C3
40	LES	Negativo	Ig G
41	LES	Ig G, A	Não tem
42	LES	Ig G, A	Ig G,M,A
43	LES	Negativo	Ig A, M
44	LES	Ig G, C3	Ig G, A, M
45	LES	Ig G	Não tem
46	LES	Negativo	Negativo
47	LES	Negativo	Não tem
48	LES	Ig G	Negativo
49	LES	Ig G	Ig G, A, M, C3
50	LES	Ig G, A, M	Não tem
51	LES	Ig G, A	Não tem
52	LES	Ig G, A	Ig G, A, M, C3
53	LES	Negativo	Não tem
54	LES	Negativo	Não tem
55	LESA	Negativo	Negativo
56	LESA	Ig A, M	Ig G

IFD- imunofluorescência direta; LED- lupus eritematoso discóide;
LES- lupus eritematoso sistêmico; LESA- lupus eritematoso subagudo

Tabela 8- Aspectos histopatológicos das glândulas salivares na SS e no LE.

	SÍNDROME DE SJÖGREN	LUPUS ERITEMATOSO
PARÊNQUIMA GLANDULAR SALIVAR (LÓBULOS ACINARES E DUCTOS)	Sialadenite moderada a intensa	Sialadenite leve a moderada
	Exocitose de linfócitos nos ductos excretores	Infiltrado inflamatório periductal
	Destruição de ducto excretor (células epiteliais e mioepiteliais)	Não há destruição ductal
	Grupos de mais de 50 linfócitos por 4mm ² de tecido glandular, principalmente no epitélio ductal	Infiltrado inflamatório distribuído em placas, não em grupos
	Infiltração linfocítica em qualquer local do parênquima glandular	Infiltrado inflamatório ao redor dos ácinos
	Atrofia e fibrose disseminada do parênquima glandular salivar	Apenas leve atrofia glandular em raros casos
MEMBRANA BASAL	Sem alterações detectadas na membrana basal	Espessamento da membrana basal periductal e perilobular
VASOS SANGUÍNEOS	Sem alterações importantes nos vasos	Infiltrado inflamatório perivascular
		Leve dilatação e congestão dos vasos

5.3. Informações adicionais dos doentes diagnosticados com síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso

Não foi observada diferença nos achados de IFD e na presença e intensidade das alterações glandulares histopatológicas entre os doentes que estavam sob tratamento da doença e os que não estavam se tratando, tanto no grupo com SS quanto no grupo com LE.

As comorbidades mais freqüentes foram: hipotireoidismo (22% no grupo com SS e 14% no grupo com LE), hipertensão arterial sistêmica (22% no grupo com SS e 21% no grupo com LE), bronquiolite (apenas no grupo com SS em 15% dos casos, n=4) e osteoartrose (apenas no grupo com SS em 18% dos casos, n=5) (Anexo C).

Não se observou correlação entre a análise sorológica dos auto-anticorpos e os achados histopatológicos e de imunofluorescência direta de ambos os grupos (Anexo C).

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A presente investigação estudou 56 doentes com LE ou SS que tinham em comum a queixa de xerostomia. A xerostomia é definida como a sensação subjetiva de boca seca associada ou não à diminuição da função das glândulas salivares (SREEBNY, 1989a; SREEBNY et al, 1989b, 1992; FIELD et al, 1997; FOX, 1997; LONGMAN et al, 1997; ANTTILA et al, 1998; NARHI et al, 1999; SREEBNY, 2000). É mais freqüente em mulheres (EPSTEIN e SCULLY, 1992). Corroborando esses dados, na nossa casuística, dos 56 doentes com xerostomia, 54 eram mulheres.

Este sintoma era originalmente reconhecido por estar associado, com mais freqüência, a medicamentos e a doenças auto-imunes, principalmente, a SS e, às vezes, artrite reumatóide. Porém, mais tarde, uma crescente associação deste sintoma com o LE passou a ser observada na literatura e também na nossa prática clínica (ALARCÓN-SEGOVIA et al, 1974; MOUTSOPOULOS et al, 1980b; JONSSON et al, 1986; SREEBNY e SCHWARTZ, 1986; SREEBNY et al, 1988, 1989b; ANDONOPOULOS et al, 1990; FRIEDLAENDER, 1992; JENSEN et al, 1999, GILBOE et al, 2001).

De fato, demonstrou-se que muitos doentes com LE sofriam de xerostomia, embora, em geral, este sintoma fosse discreto e/ou intermitente e não recebesse a devida importância. Quando presente nos doentes com LE, este sintoma era considerado sinal diagnóstico da associação do LE com SS.

Tanto SS como LES são afecções sistêmicas inflamatórias crônicas, imunomediadas, do tecido conjuntivo que podem acompanhar-se de auto-anticorpos similares. Porém, embora tenham similaridades, evidências clínicas demonstram que são doenças distintas (SCHEINFELD, 2006).

O LE é uma doença inflamatória auto-imune que afeta múltiplos órgãos, principalmente, as articulações, a pele, rins, coração, pulmões e o sistema imune (REEVES e LASHITA, 1992). O LE apresenta predileção pelo sexo feminino. De fato, as mulheres são afetadas cerca de oito vezes mais que os homens nesta doença (CARREL et al, 1990; RHODUS e JOHNSON, 1990; COOPER et al, 2002; SONTHEIMER, 2003). Analisando os dados da nossa amostra, podemos observar que 96% do grupo de LE foi composto de mulheres. Em relação à faixa etária, o LE, comumente, acomete indivíduos entre 16 e 55 anos, embora possa ocorrer em qualquer idade (HOOKER, 1988; SCHUR, 2001; SONTHEIMER, 2003). Observando nossa casuística, nos doentes com LE predominou a faixa etária que vai dos 20 aos 50 anos, corroborando os dados da literatura.

A SS é uma doença inflamatória crônica, imunomediada do tecido conjuntivo que afeta as glândulas exócrinas do organismo, particularmente as glândulas salivares e lacrimais. Seus principais sintomas são olho seco (xeroftalmia) e boca seca (xerostomia). Na SS, assim como no LE, as mulheres são mais acometidas do que os homens, numa proporção de 9:1 (BELL et al, 1999; BOWMAN et al, 2001; ROZMAN et al, 2004). Analisando os dados da nossa amostra, podemos observar que 96% do grupo de SS foi composto de mulheres. Na SS, todas as idades podem ser afetadas, mas

ocorre maior incidência nos indivíduos entre a quarta e quinta décadas de vida, uma faixa etária mais idosa em relação à do LE (BELL et al,1999; BOWMAN et al, 2001; ROZMAN et al, 2004). Observando nossa casuística, nos doentes com SS predominou a faixa etária que vai dos 30 aos 60 anos, corroborando os dados da literatura.

No presente estudo, alterações das glândulas salivares investigadas tanto por histopatologia quanto por exame de imunofluorescência direta revelaram que essas duas doenças apresentam aspectos histopatológicos e de imunofluorescência direta distintos.

De acordo com a literatura, o substrato histopatológico das alterações das glândulas salivares na SS é caracterizado pela infiltração linfocitária levando à agressão ductal com destruição dos ácinos glandulares, presença de ilhas de células mioepiteliais e extensa fibrose (WORK, 1981; HOCHBERG, 2001). Nossos resultados confirmaram esses achados e demonstraram, nos doentes com SS, sialadenite moderada a intensa, com infiltração linfocítica ductal, agressão e destruição dos ductos. Por vezes, a agressão era tão exuberante que havia progressão para atrofia acentuada e fibrose parenquimatosa disseminada, chegando, em alguns momentos, a haver substituição do parênquima glandular por tecido adiposo.

Além disso, o presente estudo encontrou correlação entre a intensidade das alterações histopatológicas das glândulas salivares e a duração do diagnóstico de SS e do sintoma de xerostomia nesses doentes. Este achado corrobora os dados encontrados por Pijpe et al em 2007 que mostraram que a função das glândulas salivares na SS deteriora quanto

maior o tempo da doença, independente do uso de corticóide ou drogas anti-reumáticas.

De acordo com dados da literatura, os vários subtipos clínicos de LE apresentam essencialmente o mesmo aspecto histopatológico (BURNS et al, 2004; SAMPAIO e RIVITTI, 2007). Alguns destes aspectos incluem alterações degenerativas do tecido conjuntivo, consistindo de hialinização, edema, alteração fibrinóide, notadas, principalmente, logo abaixo da epiderme e espessamento da membrana basal da epiderme. O acometimento das glândulas salivares no LE é pouco relatado na literatura e pouco se sabe a respeito das alterações histopatológicas que afetam glândulas salivares nos doentes com LE e queixa de xerostomia.

Gilboe et al (2001) encontraram prevalência de xerostomia em 37% dos doentes com LE e também mostraram que a presença sintomas *sicca* (xerostomia e xeroftalmia) em doentes com LE isoladamente era mais comum do que em indivíduos saudáveis e do que em doentes com AR.

Em outros estudos, a prevalência de xerostomia no LE variou de 1 a 80% (JACOBS et al, 1979; JONSSON et al, 1982; RHODUS e JOHNSON, 1990; JENSEN et al, 1999). Poucos estudos demonstraram que no LE, não associado a nenhuma outra doença, pode haver diminuição da taxa de fluxo salivar não estimulado (JENSEN et al, 1999). Neste estudo, Jensen et al (1999) investigaram a frequência de sintomas *sicca* em doentes com LES e compararam o volume e características da saliva de doentes com LE e indivíduos controles. Eles demonstraram que o fluxo da saliva total não

estimulada estava bastante reduzido no LE em comparação com o grupo controle.

Em outro estudo, Jonsson et al (1982) encontraram queixa de xerostomia em 40% dos casos de LE. Perceberam também uma redução significativa do fluxo salivar nos doentes com LE em comparação com o grupo controle. Além disso, observaram infiltrado inflamatório na histopatologia das glândulas salivares, demonstrando envolvimento das glândulas salivares menores no LE.

Janin (1990) observou infiltrado linfocitário moderado e vasculite nos doentes com LE, achado não encontrado nos doentes com SS primária, que apresentavam envolvimento periductal.

Nosso estudo revelou que no LE, os ductos glandulares estavam preservados e as principais alterações observadas foram espessamento e hialinização da membrana basal ductal, além do infiltrado linfocitário perivascular e periductal, corroborando o substrato histopatológico do LE descrito na literatura. Achados similares de infiltrado inflamatório perivascular e periductal nas biopsias de glândulas salivares de doentes com LE também foram relatados por Skopouli et al (1991). Entretanto, estes autores sugeriram que esses achados poderiam ser um sinal de lesão histológica inicial de SS nos doentes com LE. Não concordamos com esta idéia já que nenhum dos nossos casos de LE apresentou qualquer critério morfológico para SS, independente da duração da doença ou do sintoma de xerostomia. Inclusive, alguns dos nossos casos de LE já são acompanhados

há mais de cinco anos, com queixa de xerostomia há mais de três anos e não desenvolveram SS durante a evolução.

Manoussakis et al (2004) observaram infiltrado perivascular numa proporção considerável de casos com SS associado a LES em comparação com doentes portadores de SS apenas. Essa ocorrência de infiltrado perivascular nos doentes com SS e LES correlacionou-se com a longa duração dos sintomas relacionados ao LES e à SS, indicando possivelmente uma complicação tempo-dependente. Este presente trabalho também observou correlação entre a presença do infiltrado perivascular e maior duração do LE (maior que dois anos). Embora nos estudos prévios (LEROY et al, 1992; DANIELS e WHITCHER, 1994; MANOUSSAKIS et al, 2004) os autores sugeriram que o infiltrado perivascular poderia ser um achado típico da SS secundária, no nosso trabalho, observamos este infiltrado principalmente nos doentes com LE. Isso favorece mais uma vez nossa hipótese de que os achados histopatológicos glandulares no LE são específicos desta doença e distintos dos achados da SS.

Além disso, a maioria dos doentes com LE demonstrou sialadenite leve ao invés de intensa, como é visto na SS. O mecanismo da xerostomia, nestes casos, poderia estar relacionado às alterações na função do ducto excretor ao invés de estar associado à destruição ductal e atrofia da glândula salivar, como é observado na SS. Esta hipótese já está sendo investigada no nosso laboratório e será o tema de outro estudo.

A maioria dos autores acredita que a presença de xerostomia no LE se deva à associação com SS (ESTES e CHRISTIAN, 1971; ALARCÓN-SEGOVIA et al, 1974; GRENNAN et al, 1977; MOUTSOPOULOS et al, 1980b; ANDONOPOULOS et al, 1990; NOSSENT e SWAAK, 1998; SUTCLIFFE et al, 1998; MANOUSSAKIS et al, 2004; SZANTO et al, 2006; ALBILIA et al, 2007). Alguns trabalhos, inclusive, acreditam que as alterações das glândulas salivares no LE, mesmo quando não associado a SS, possa representar uma lesão precoce de SS que estaria por vir (SKOPOULI et al, 1991). Entretanto, nossos achados, ao demonstrar características histopatológicas e de imunofluorescência direta distintas da SS, sugerem que as alterações das glândulas salivares no LE sejam, de fato, alterações específicas do LE: SIALADENITE LÚPICA.

Estas evidências são corroboradas por outros estudos que também detectaram alterações salivares distintas e peculiares nos doentes com LE. Um destes estudos (JONSSON et al, 1982) demonstrou aumento da concentração salivar de sódio, proteína, cálcio e carboidrato e redução na concentração de fosfato nos doentes com LE em comparação com o grupo controle. Outro estudo (JENSEN et al, 1999) demonstrou que a quantidade de proteínas ricas em prolina na saliva submandibular estavam bastante reduzidas nos doentes com LE. Além disso, Ben-Aryeh et al (1993) estudaram um grupo de doentes com LES sem outras doenças associadas e evidenciou taxa de fluxo salivar reduzida e altas concentrações salivares de sódio, cálcio, magnésio, IgA e IgM nos doentes lúpicos comparados com o grupo controle. Além disso, estes autores evidenciaram que as altas

concentrações de cálcio e magnésio não foram observadas na SS nem na artrite reumatóide.

Em nosso estudo, a imunofluorescência direta dos doentes com SS demonstrou predominância dos depósitos de IgA interepitelial nos ductos excretores das glândulas salivares enquanto que no LE houve predominância dos depósitos de IgG na membrana basal ductal. Estudos prévios já haviam demonstrado a importância da IgA na SS. Van der Reijden et al (1996) demonstraram que a concentração salivar absoluta de IgA total e proteína total estavam significativamente aumentadas tanto na SS primária quanto na secundária. Bendaoud et al (1991) sugeriram que os complexos imunes contendo IgA possuíam um papel importante como mediador na injúria tecidual associada com a SS primária. Ben-Aryeh et al (1983) evidenciaram concentrações salivares elevadas de IgA em doentes com diagnóstico de SS. Berra et al (2002) demonstraram que anticorpos salivares IgA contra receptores muscarínicos da acetilcolina podem estar implicados na fisiopatologia da xerostomia da SS primária podendo ser novos marcadores para a diferenciação entre a xerostomia da SS e a xerostomia não relacionada à SS. Além disso, nosso estudo demonstrou que os casos com SS de longa duração (igual ou maior que 3 anos) e extensa fibrose parenquimatosa com atrofia acentuada apresentaram IFD negativa. Isso reflete a destruição do tecido glandular, substrato para a deposição dos auto-anticorpos.

De acordo com a literatura (BURNS et al, 2004; SAMPAIO e RIVITTI, 2007), na imunofluorescência direta do LE podem ocorrer diversos depósitos

combinados de IgG, IgM, Ig A e complemento (C₃) na ZMB, sendo os depósitos de IgG e IgM os mais freqüentes. Gilliam et al (1974) estudaram 47 doentes com LES, e apenas 7 apresentaram depósitos únicos de imunoglobulinas. Na maioria dos casos, os depósitos consistiam de diversas imunoglobulinas, associadas ou não ao C3. A associação mais frequente foi de IgG e IgM. No nosso trabalho, o depósito predominante nos doentes com LE foi de IgG na membrana basal ductal confirmando os dados da literatura, sendo que dos 18 casos com depósitos de IgG, 10 exibiam depósito isolado desta imunoglobulina. Os resultados da IFD nas glândulas salivares no LE parecem reproduzir a deposição de auto-anticorpos em outros órgãos e tecidos. Esses resultados não se correlacionaram com os parâmetros sorológicos da doença. O verdadeiro valor da IFD em biopsias de glândulas salivares do LE na sua utilidade como um exame diagnóstico adicional ainda necessita de maiores investigações e níveis de evidências mais fortes baseados em trabalhos com maior número de casos.

Tanto no grupo SS quanto no grupo com LE, o fato de alguns doentes estarem realizando tratamento no momento da biopsia não influenciou os achados histopatológicos e de IFD. Estes dados corroboram os achados de Pijpe et al (2007) que mostraram que na SS a função das glândulas salivares deteriora independente do uso de corticosteróides ou drogas anti-reumáticas.

Müller et al (1989) demonstraram que o aumento de IgM sérico se correlacionava com a presença de anticorpos anti-nucleares nos doentes com SS. Embora não tenhamos dosado a taxa de IgM sérico nos doentes, observamos, nesta investigação, que não houve correlação entre a presença de depósito de IgM na IFD da glândula e a presença de anticorpos anti-nucleares nos doentes com SS. Em outro estudo, Ben-Aryeh et al (1993) demonstraram correlação significativa entre os níveis de IgG salivar e os de anti-DNA do soro de doentes com LES. Analisando os dados do presente trabalho, no grupo com LE, observamos que não houve correlação entre a presença de anti-DNA sérico e os depósitos de IgG na IFD do tecido glandular. Enfim, analisando nossos dados, não observamos nenhuma correlação entre a análise sorológica dos auto-anticorpos e os achados histopatológicos e de imunofluorescência direta de ambos os grupos.

Nossos resultados indicam que as alterações histopatológicas e de IFD nas glândulas salivares menores de doentes com SS e LE são distintas. Na SS observa-se fundamentalmente infiltração linfocitária com agressão ductal e presença de depósitos de IgA, enquanto que no LE, a alteração principal é a hialinização da membrana basal ductal e presença de depósito de IgG. Isso revela possivelmente diferentes mecanismos da xerostomia nessas duas doenças. Esses dados indicam que o envolvimento das glândulas salivares no LE pode ser uma alteração específica da doença (sialadenite lúpica), refletindo a apresentação multissistêmica da mesma, sendo, portanto, inadequada a classificação dessas alterações como SS associada ao LE.

Por fim, através da demonstração destas distintas alterações das glândulas salivares no LE e na SS, este trabalho fornece mais uma contribuição para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na xerostomia nessas duas doenças e melhor entendimento de sua patogenia. Além disso, conseguimos alcançar uma melhor classificação do componente glandular e melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos dessas duas doenças, oferecendo assim, dados para futuros estudos que venham buscar maior precisão do diagnóstico diferencial destas doenças entre si e com outras entidades patológicas.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

1. As glândulas salivares menores biopsiadas de doentes diagnosticados com síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso tem alterações estruturais importantes e que estão relacionadas com o sintoma de xerostomia nos casos examinados.
2. Os aspectos histopatológicos das glândulas salivares menores são distintos na síndrome de Sjögren e no lúpus eritematoso: na SS ocorre fundamentalmente infiltração linfocitária com agressão ductal, levando à destruição de ácinos e ductos progressivamente. No LE, a alteração principal é a hialinização e o espessamento da membrana basal ductal. Não há agressão ductal. Ocorre com frequência infiltração linfocítica perivascular, principalmente nos casos com doença de longa duração.
3. Os aspectos da IFD das glândulas salivares menores são distintos na síndrome de Sjögren e no lúpus eritematoso: na síndrome de Sjögren há predominância de depósitos de IgA intercelular ductal, quando o tecido não está totalmente destruído. Nos casos de destruição maciça do parênquima glandular, a IFD é negativa. No lúpus eritematoso, o depósito predominante é de IgG homogêneo na membrana basal ductal.

4. Não há nenhuma correlação entre a análise sorológica dos auto-anticorpos e os achados histopatológicos e de imunofluorescência direta de ambos os grupos. Entretanto, quanto maior o tempo da doença e do sintoma de xerostomia, maior é a intensidade das alterações histopatológicas glandulares na síndrome de Sjögren. No lúpus eritematoso, quanto maior a duração da doença, maior é a frequência da presença de infiltrado linfocítico perivascular.

8. CONCEITO DERIVADO DA PESQUISA

8. CONCEITO DERIVADO DA PESQUISA

O envolvimento das glândulas salivares no LE parece ser reflexo da apresentação multissistêmica da doença, sendo uma alteração específica do LE - **SIALADENITE LÚPICA**.

Dessa maneira, se torna inadequada a classificação da xerostomia no LE como uma alteração decorrente da associação com a SS.

9. ANEXOS

9. ANEXOS

Anexo A

APROVAÇÃO DA CAPPesq

Anexo B**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME : _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____ SEXO : ☐ M ☐ F

DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: (____) _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: _____ SEXO: ☐ M ☐ F

DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: (____) _____

II - TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**ESTUDO COMPARATIVO DAS ALTERAÇÕES DAS GLÂNDULAS SALIVARES
MENORES EM DOENTES COM QUEIXA DE XEROSTOMIA NA SÍNDROME DE
SJÖGREN E NO LÚPUS ERITEMATOSO****1. PESQUISADOR:** Profa. Dra. Silvia Vanessa Lourenço.

CARGO/FUNÇÃO: Professora Doutora INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Dermatologia

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:SEM RISCO ☐RISCO MÍNIMO ☒RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☐RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3.DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

Você (ou o menor de idade com seu representante legal) está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica, que tem como objetivo analisar e comparar as alterações das glândulas salivares de doentes com boca seca e diagnóstico de Lúpus Eritematoso (LE) ou Síndrome de Sjögren (SS). Participando, você estará contribuindo para uma melhor compreensão da origem deste seu sintoma e descoberta de um novo caminho para o diagnóstico correto da sua doença.

Antes de tomar uma decisão é importante que você (ou seu representante legal) compreenda porque esta pesquisa clínica está sendo realizada e o que ela envolverá. Por favor, leia com atenção este documento, faça as perguntas que desejar e pense bem antes de concordar.

Sinta-se à vontade para perguntar sobre quaisquer dúvidas ou para pedir maiores informações antes de tomar uma decisão sobre sua participação. Se, após a leitura destas informações, você (ou seu representante legal) não concordar em participar da pesquisa, não haverá qualquer prejuízo quanto ao atendimento prestado por este hospital.

Se você (ou seu representante legal) escolher participar, você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e você deixará de participar do estudo, sem que haja qualquer prejuízo quanto ao seu atendimento neste hospital, devendo apenas informar ao médico responsável o motivo que o levou a se retirar do estudo.

O objetivo deste estudo é comparar as alterações das glândulas salivares de doentes com boca seca e diagnóstico de LE ou SS.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Se você (ou seu representante legal) decidir participar e assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você responderá a um questionário e, após, será submetido a biopsia do lábio para verificar as alterações das suas glândulas salivares que estão levando ao sintoma de boca seca.

3. Desconfortos e riscos esperados

Uma vez que será feita biopsia do lábio inferior, você poderá experimentar o desconforto deste processo. A biopsia pode causar leve dor local durante a infiltração da anestesia local, dor leve nos sete dias seguintes, desconforto dos pontos de sutura absorvíveis até a sua completa reabsorção, e infecção secundária. Caso estes desconfortos lhe ocorram de maneira intensa, você poderá procurar o Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas, para tratamento, sem custo algum.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

A sua participação também estará contribuindo para o estudo do diagnóstico correto e tratamento deste sintoma comum.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Existem outros procedimentos alternativos para o acompanhamento da boca seca se você (ou seu representante legal) decidir não participar deste estudo. Você será informado, caso você (ou seu representante legal) deseje não participar do estudo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Você (ou seu representante legal) tem o direito de questionar o médico responsável pelo acompanhamento a qualquer momento, no sentido de esclarecer todas as dúvidas decorrentes do estudo em questão, sejam elas relacionadas com os riscos, benefícios ou quaisquer outros assuntos ligados a este estudo. Se você (ou seu representante legal) tiver dúvidas sobre seus direitos e deveres durante a participação no estudo, você deve esclarecê-los com o seu médico.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Você (ou seu representante legal) poderá retirar seu consentimento, a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que haja qualquer prejuízo quanto à continuidade de assistência pela mesma instituição, devendo apenas informar ao médico responsável o motivo que o levou a abandonar o estudo, para que esta informação conste na avaliação global dos resultados obtidos com todos os doentes.

O médico responsável também poderá solicitar que você interrompa os testes, caso isso seja necessário, em função de problemas que possam vir a ocorrer, tais como reações adversas graves.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Em hipótese alguma você (ou seu representante legal) terá sua identidade divulgada para outras pessoas ou entidades, além daquelas que participam efetivamente do acompanhamento deste estudo. Estarão, também, mantidas em sigilo todas as informações obtidas e que estejam relacionadas com a sua privacidade e não será possível sua identificação através de fotografias.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Em caso de eventuais danos à sua saúde, o Hospital das Clínicas da FMUSP ficará a sua disposição, tanto para realização de exames, bem como de internação em caso de alguma gravidade.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Em caso de eventuais danos à sua saúde, o Hospital das Clínicas da FMUSP ficará a sua disposição para os procedimentos adequados, sem qualquer ônus de sua parte.

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS
RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO
EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Departamento de Dermatologia

Telefone 24h :(11) 3069-6000

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20____.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa ou Responsável Legal

Assinatura do Pesquisador

(carimbo ou nome legível)

Anexo C

INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS E CLÍNICO-LABORATORIAIS DOS
DOENTES DA PESQUISA

Anexo C1: Informações sobre os doentes e sua morbidade principal

CASOS	RAÇA	SEXO	IDADE	DIAGNÓSTICO	AP DE GLÂNDULA SALIVAR	IFD DE GLÂNDULA SALIVAR	DURAÇÃO DA DOENÇA (MESES)	DURAÇÃO DA XEROSTOMIA (MESES)
1	P	F	38	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa, atrofia acentuada da glândula e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo.	negativo	64m	72m
2	B	F	52	SJOGREN	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose e atrofia moderada da glândula.	Ig A-fluorescência homogênea, moderada, intercelular e membrana basal ductal.	24m	24m
3	P	F	25	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	negativo	36m	48m
4	B	F	66	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	negativo	36m	40m
5	B	F	42	SJOGREN	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de atrofia moderada da glândula.	Ig A-fluorescência linear, moderada, intercelular ductal e membrana basal ductal..	24m	24m
6	P	F	57	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa e atrofia acentuada da glândula.	Ig G- fluorescência linear, discreta na membrana basal ductal..	62m	66m
7	N	F	25	SJOGREN	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de atrofia leve da glândula.	Ig M- fluorescência granulosa, discreta intercelular ductal das glândulas salivares.	60m	62m
8	N	F	34	SJOGREN	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de atrofia leve da glândula.	Ig A- fluorescência intercelular ductal, homogênea, moderada das glândulas salivares.	12m	15m
9	N	F	36	SJOGREN	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	negativo	60m	62m
10	B	F	28	SJOGREN	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	negativo	36m	36m
11	N	F	70	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose e atrofia moderada da glândula.	Ig A- fluorescência homogênea, moderada intercelular ductal das glândulas salivares. Ig G- fluorescência intercelular discreta dos ductos das glândulas salivares	36m	36m
12	N	F	58	SJOGREN	Sialadenite crônica leve com agressão do epitélio ductal.	Ig A- fluorescência moderada, homogênea, intercelular ductal das glândulas salivares.	3m	4m

13	P	F	54	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa, atrofia acentuada da glândula e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo.	negativo	36m	38m
14	P	F	38	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	negativo	60m	62
15	N	M	33	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose e atrofia moderada da glândula.	Ig A, G- fluorescência homogênea, intensa intercelular ductal e membrana basal ductal.	2m	3m
16	B	F	39	SJOGREN	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de atrofia moderada da glândula.	Ig A- fluorescência granulosa, moderada, intercelular ductal da glândula salivar. IgG- fluorescência granulosa, discreta na lâmina ductal da glândula salivar.	6m	6m
17	P	F	75	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa, atrofia acentuada da glândula e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo.	negativo	36m	36m
18	N	F	49	SJOGREN	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	negativo	72m	78m
19	N	F	51	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa, atrofia acentuada da glândula e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo.	negativo	60m	66m
20	P	F	40	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa e atrofia acentuada da glândula.	negativo	72m	72m
21	P	F	57	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose e atrofia moderada da glândula.	Ig A-fluorescência homogênea, moderada intercelular ductal da glândula salivar	72m	78m
22	N	F	45	SJOGREN	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	negativo	36m	36m
23	N	F	41	SJOGREN	Sialadenite crônica leve com agressão do epitélio ductal.	Ig A- fluorescência homogênea, intensa intercelular ductal das glândulas salivares.	60m	62m
24	N	F	48	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa, atrofia acentuada da glândula e áreas de substituição do parênquima glandular por tecido adiposo.	negativo	36m	36m
25	P	F	53	SJOGREN	Sialadenite crônica moderada, com agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose e atrofia moderada da glândula.	Ig A- fluorescência homogênea, moderada, intercelular ductal da glândula salivar.	6m	8m

26	P	F	52	SJOGREN	Sialadenite crônica leve com agressão do epitélio ductal e atrofia leve.	Ig A- fluorescência moderada, homogênea, intercelular ductal da glândula salivar.	12m	12m
27	N	F	67	SJOGREN	Sialadenite crônica intensa, com intensa agressão do epitélio ductal, acompanhado de fibrose parenquimatosa extensa e atrofia acentuada da glândula.	negativo	36m	36m
28	N	F	55	LED	Sialadenite crônica moderada com infiltrado linfocítico periductal, acompanhado de espessamento e hialinização da membrana basal periductal.	Ig G, A- fluorescência homogênea, moderada, intercelular e na membrana basal ductal..	1m	3m
29	N	F	53	LED	Sialadenite crônica moderada, com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	negativo	36m	24m
30	B	F	44	LED	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal	Ig G, A- fluorescência linear, moderada, na membrana basal ductal..	30m	12m
31	P	F	49	LED	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	IgG - fluorescência homogênea moderada, na membrana basal ductal..	48m	30m
32	B	F	39	LED	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal peri-ductal.	IgG - fluorescência homogênea moderada, na membrana basal ductal..	84m	36m
33	P	F	26	LES	Sialadenite crônica moderada com infiltrado linfocítico perivascular, acompanhado de espessamento e hialinização da membrana basal periductal.	negativo	1m	6m
34	P	F	35	LES	Sialadenite crônica moderada com infiltrado linfocítico perivascular e periductal, acompanhado de espessamento e hialinização da membrana basal periductal.	Ig G- fluorescência homogênea, intensa na membrana basal ductal..	30m	24m
35	P	F	34	LES	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G-fluorescência linear, moderada nos espaços intercelulares e na membrana basal ductal..	62m	60m
36	B	F	49	LES	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G-fluorescência homogênea, moderada, focal da membrana basal ductal..	60m	36m
37	P	F	29	LES	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig M-Presença de fluorescência granulosa, discreta na membrana basal ductal.	1m	4m
38	P	F	39	LES	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G- fluorescência homogênea, moderada, na membrana basal ductal..	60m	60m
39	B	F	25	LES	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G- fluorescência homogênea, moderada, na membrana basal ductal..	7m	6m
40	N	F	34	LES	Sialadenite crônica moderada com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	negativo	1m	2m
41	P	F	41	LES	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G, A- fluorescência homogênea, moderada, na membrana basal ductal..	2m	12m
42	B	F	37	LES	Sialadenite crônica leve com hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G, A- fluorescência homogênea, moderada, membrana basal ductal..	6m	6m

43	P	F	22	LES	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	negativo	1m	3m
44	P	F	16	LES	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal. Atrofia ductal leve.	IgG-fluorescência homogênea, moderada, na lâmina ductal das glândulas salivares; C3 - fluorescência granulosa, moderada, na membrana basal ductal..	7m	3m
45	N	F	60	LES	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal. Atrofia ductal leve.	IgG-fluorescência homogênea, intensa na membrana basal ductal..	24m	36m
46	B	F	52	LES	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	negativo	72m	60m
47	P	F	30	LES	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	negativo	4m	6m
48	B	F	44	LES	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	IgG-Presença de fluorescência homogênea, moderada, na membrana basal ductal..	24m	15m
49	B	F	41	LES	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	IgG-fluorescência homogênea, moderada, na membrana basal ductal..	84m	60m
50	N	F	41	LES	Sialadenite crônica leve acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal. Atrofia ductal leve.	Ig G, A-fluorescência homogênea, moderada na membrana basal ductal. IgM-fluorescência granulosa, moderada na membrana basal ductal.	2m	10m
51	P	F	37	LES	Sialadenite crônica moderada com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G- fluorescência homogênea, intensa na membrana basal ductal. Ig A- fluorescência granulosa, moderada na membrana basal ductal.	36m	12m
52	P	F	53	LES	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig G, A- fluorescência homogênea, moderada na membrana basal ductal..	72m	24m
53	N	F	51	LES	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal. Atrofia ductal leve.	negativo	36m	12m
54	N	F	42	LES	Sialadenite crônica moderada acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	negativo	12m	24m
55	N	M	48	LESA	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	negativo	36m	12m
56	B	F	77	LESA	Sialadenite crônica leve com infiltração linfocítica perivascular acompanhada de hialinização e espessamento da membrana basal periductal.	Ig A, M- fluorescência granulosa, discreta na membrana basal ductal..	48m	12m

Anexo C2: Outras informações clínicas e histopatológicas dos casos incluídos no estudo

CASOS	AP LESÃO CUTÂNEA	IFD LESÃO CUTÂNEA	LESÃO CUTÂNEA DE LE	CRITÉRIOS ACR PARA LES	OUTRAS MANIFESTAÇÕES DE SS	MEDICAÇÕES	COMORBIDADES
1					xerofalmia, secura nasal e vaginal	cloroquina, diltiazem	osteoartrrose, hipotireoidismo
2					xerofalmia, xerose cutânea, dispareunia	sinvastatina, levotiroxina, omeprazol	osteoartrrose, hipotireoidismo
3					xerofalmia, secura nasal	cloroquina, metotrexate	não
4					xerofalmia, secura nasal, disúria	cloroquina, coaltar, pilocarpina, cálcio, atenolol, sinvastatina	psoríase, hipotireoidismo subclínico, HAS, DLP
5					xerofalmia, odinofagia, fenômeno de Raynaud	azatioprina, cloroquina, diltiazem, omeprazol, bromoprida	não
6					vasculite, fenômeno de Raynaud, artralgia, xerofalmia	azatioprina, prednisona, cálcio	vasculite, bócio adenomatoso
7					vasculite, GNF, xerofalmia	cloroquina, omeprazol, paracetamol	nefrolitase, vasculite
8					vasculite, fenômeno de Raynaud, secura nasal, xerofalmia	metotrexate, ácido fólico, colchicina	vasculite leucocitoclástica
9					xerofalmia, secura nasal e vaginal	cloroquina	não
10					fenômeno de Raynaud, artralgia e xerofalmia	cloroquina, prednisona, ciclobenzaprina, paracetamol	fibromialgia
11					odinofagia, disúria, secura nasal, xerofalmia	meloxicam, cloroquina, enalapril, atenolol, atensina, omeprazol	HAS, esofagite
12					xerose, xerofalmia, secura nasal e vaginal	prednisona, diclofenaco de sódio	HAS, esclerite
13					xerofalmia, fenômeno de Raynaud, trombose venosa	sildenafil, prednisona, cloroquina, levotiroxina, ranitidina, varfarina, cálcio	bronquiolite, hipotireoidismo, hipertensão pulmonar
14					xerose, xerofalmia	não	não
15					xerofalmia	não	bronquiolite
16					xerose, xerofalmia	não	não
17					xerofalmia, secura nasal	omeprazol, sinvastatina	bronquiolite, DLP
18					GNF, fenômeno de Raynaud, xerofalmia	celecoxibe, ciclobenzaprina, diltiazem, levotiroxina, omeprazol	osteoartrrose, hipotireoidismo, coriorretinite, nefrolitase
19					xerose, xerofalmia	pilocarpina	não

20			vasculite, xerofalmia	cloroquina, prednisona	vasculite leucocitoclástica
21			xerofalmia, xerose, secura vaginal	naproxeno, omeprazol, prednisona, sinvastatina	osteoartrose, túnel do carpo, bronquiolite, DLP
22			xerofalmia, xerose, artralgia, secura nasal e vaginal	pilocarpina, ácido fólico, metotrexate, naproxeno, omeprazol, prednisona, cloroquina	osteopenia
23			xerofalmia	atensina, enalapril, omeprazol	HAS
24			xerofalmia, secura nasal	adtil, cálcio, omeprazol, prednisona	púrpura por hipersensibilidade
25			xerofalmia, secura nasal	cloroquina, metotrexate, naproxeno, omeprazol, prednisona, cálcio, ácido fólico	não
26			xerofalmia	cloroquina	osteoartrose, HAS
27			xerofalmia, xerose, artralgia, fenômeno de Raynaud	amlodipina, atenolol, azatioprina, levotiroxina, bromoprida, cálcio, cloroquina, meloxicam, omeprazol, paracetamol, prednisona, sinvastatina	HAS, DM, DLP, hipotireoidismo
28	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig M	ausente	prednisona, talidomida	não
29	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig A, M, G, C3 na ZMB	presente (face)	metotrexate	gastrite
30	dermatite de interface liquenóide compatível com LE	Ig A, M, G, C3 na ZMB	presente (face)	cloroquina, prednisona	gastrite, HAS
31	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig M	ausente	cloroquina	não
32	mucosite de interface compatível com LE	negativo	presente (boca)	cloroquina, levotiroxina	hipotireoidismo
33	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig M na ZMB	presente (face e tronco)	cloroquina, prednisona	não
34	mucosite de interface compatível com LE	Ig M, G, A, C3 na ZMB	presente (face e boca)	cloroquina, talidomida	não
35	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig M, A na ZMB	presente (face)	cloroquina	não

36	mucosite de interface compatível com LE	Ig M corpos citoides	presente (face e boca)	2,3,4,5,6,9	alendronato, azatioprina, cálcio, omeprazol, paracetamol, prednisona	osteoporose, tunel do carpo
37	mucosite de interface compatível com LE	negativo	presente (boca)	1,3,4,10,11	atenolol, azatioprina, cloroquina, enalapril, cálcio, prednisona, sinvastatina	HAS, DLP
38	biopsia de lesão antiga: dermatite perivascular e perianexial com derrame pigmentar		ausente	5,6,10,11	paracetamol	DM, HAS, osteoartrite
39	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig M, C3 na ZMB	ausente	3,5,7,9,10,11	prednisona, adtil, cálcio, ranitidina	hipotireoidismo auto-imune
40	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig G na ZMB	presente (face e tronco)	1,2,3,5,6,7	cloroquina, prednisona, adtil, cálcio	não
41			ausente	5,6,7,9,11	adtil, metotrexate, prednisona, omeprazol, cálcio	não
42	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig G, M, A na ZMB	presente (face)	1,2,3,5,6,11	cloroquina	não
43	mucosite de interface compatível com LE	Ig A, M na ZMB	presente (face e boca)	1,2,3,4,5,7,11	não	não
44	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig A, M, G na ZMB	presente (face, tronco e membros)	1,2,3,5,7,10,11	prednisona, azatioprina, cloroquina	não
45			ausente	3,7,8,9,11	celecoxibe, cloroquina, adtil, levotiroxina, omeprazol, prednisona, cálcio	neuropatia periférica, hipotireoidismo
46	mucosite de interface compatível com LE	negativo	presente (face e boca)	2,3,4,6,11	não	não
47			ausente	3,5,6,7,11	bromoprida, cálcio, cloroquina, naproxeno, prednisona, omeprazol, levotiroxina	hipotireoidismo
48	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	negativo	ausente	3,5,6,7,8,9	azatioprina, azitromicina, bromoprida, cálcio, omeprazol, prednisona	bronquite
49	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig A, M, G, C3 na ZMB	presente (face)	1,2,3,5,10,11	prednisona, cloroquina	não
50			ausente	3,5,6,9,11	prednisona, cloroquina	não

51			ausente	3,5,7,9,10,11	prednisona, cloroquina, adtil, hidroclorotiazida, cálcio	HAS
52	Alopecia de padrão cicatricial. Favorecida a possibilidade de LE. PAS: Membrana basal da epiderme espessada	Ig A, M, G e C3 na ZMB	presente (couro cabeludo, face)	1,2,3,6,11	omeprazol, paracetamol, levotiroxina	hipotireoidismo auto-imune, bronquiolite
53			ausente	3,5,6,8,9	não	não
54			ausente	3,5,6,8,9,11	atenolol	HAS
55	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	negativo	presente (face)		azatioprina, prednisona	HAS, DM
56	dermatite de interface vacuolar compatível com LE	Ig G na ZMB	presente (face e tronco)		prednisona, cloroquina	não

Anexo C3: Informações sorológicas dos doentes

CASOS	FAN	ANTI-DNA	RO	LA	SM	RNP	C3/C4
1	1/320	negativo	positivo	negativo	negativo	negativo	normal
2	1/100	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
3	1/320	negativo	positivo	positivo	negativo	negativo	normal
4	1/200	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	normal
5	1/100	negativo	positivo	negativo	negativo	negativo	normal
6	1/320	negativo	positivo	positivo	negativo	negativo	normal
7	1/320	negativo	positivo	positivo	negativo	negativo	normal
8	1/160	positivo	positivo	positivo	negativo	negativo	normal
9	1/200	negativo	positivo	positivo	negativo	negativo	normal
10	1/320	negativo	positivo	negativo	negativo	negativo	normal
11	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
12	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
13	1/320	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	baixos
14	1/200	negativo	positivo	positivo	negativo	negativo	normal
15	1/320	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
16	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
17	1/160	negativo	positivo	positivo	negativo	negativo	normal
18	1/320	negativo	positivo	negativo	negativo	negativo	normal
19	1/320	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
20	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
21	1/160	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
22	1/320	negativo	positivo	positivo	negativo	negativo	normal
23	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
24	1/320	negativo	positivo	positivo	negativo	negativo	normal
25	1/320	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
26	1/320	positivo	positivo	negativo	negativo	negativo	normal
27	1/320	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	normal
28	1/1280	negativo	positivo	negativo	negativo	negativo	normal
29	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
30	1/160	negativo	positivo	negativo	negativo	negativo	normal
31	1/80	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
32	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
33	1/200	positivo	negativo	negativo	negativo	negativo	C3- (baixo), C4 - normal
34	1/1280	positivo	positivo	negativo	positivo	positivo	normal
35	1/160	negativo	positivo	positivo	positivo	negativo	normal
36	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
37	1/1280	negativo	negativo	negativo	positivo	positivo	normal
38	1/200	negativo	positivo	negativo	positivo	negativo	normal
39	1/640	positivo	positivo	positivo	positivo	negativo	normal
40	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
41	1/160	negativo	positivo	positivo	negativo	negativo	normal
42	1/320	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	normal
43	1/1280	negativo	negativo	positivo	negativo	positivo	baixos
44	1/640	positivo	positivo	positivo	positivo	negativo	normal
45	1/160	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
46	1/1280	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
47	1/160	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
48	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
49	1/1280	positivo	negativo	negativo	positivo	negativo	normal
50	1/320	negativo	positivo	negativo	negativo	negativo	normal
51	1/160	positivo	negativo	positivo	positivo	positivo	normal
52	1/320	negativo	positivo	negativo	negativo	negativo	normal
53	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
54	1/320	negativo	positivo	negativo	negativo	negativo	normal
55	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	normal
56	1/1280	negativo	negativo	positivo	negativo	negativo	normal

10. REFERÊNCIAS

10. REFERÊNCIAS

Abe T, Nakajima A, Matsunaga M, Sakuragi S, Komatsu M. Decreased tear lactoferrin concentration in patients with chronic hepatitis C. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:684-7.

Abraham CM, Al-Hashimi I, Haghighat N. Evaluation of the oral Candida in patients with Sjögren syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 86: 65-8.

Alarcón-Segovia D, Ibáñez G, Velazquez-Forero F, Hernandez-Ortiz J, Gonzalez-Jimenez. Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1974; 81: 577-83.

Albilis JB, Lam DK, Clokie CML, Sándor GKB. Systemic lupus erythematosus: A review for dentists. *J Can Dent Assoc*. 2007; 73: 823-8.

Al-Maini MH, Mountz JD, Al-Mohri HA, El-Ageb EM, Al-Riyami BM, Svenson KL, Zhou T, Richens ER. Serum levels of soluble Fas correlate with indices of organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000; 9: 132–9.

Andonopoulos A, Skopouli F, Dimou G, Drosos A, Moutsopoulos H. Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1990;17:201–4.

Anttila SS, Knuutilla MLE, Sakki TK. Depressive symptoms as an underlying factor of the sensation of dry mouth. *Psychosom Med*. 1998;60:215-8.

Aragona P, Magazzu G, Macchia G, Bartolone S, Di Pasquale G, Vitali C, Ferreri G. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heatshock protein 60 in the serum of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1999;26:1306-11.

Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Benditzen K, Prause JU, Thorn J, et al. Quantitative assessment of clinical disease status in primary Sjogren's syndrome. A cross-sectional study using a new classification model. *Scand J Rheumatol*. 1997;26:197-205.

Asmussen KH, Bowman SJ. Outcome measures in Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1085-8.

Astor CA, Hanft KL, Ciocon JO. Xerostomia: A prevalent condition in the elderly. *Ear nose throat J*. 1999;78:476-9.

Atkinson JC, Travis WD, Slocum L, Ebbs WL, Fox PC. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1368-72.

Atkinson JC, Wu AJ. Salivary gland dysfunction: causes, symptoms, treatment. J Am Dent Assoc. 1994;125:409-16.

Bartunková J, Sedivá A, Vencovsky J, Tesar V. Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents proposal for diagnostic criteria. Clin Exp Rheumatol. 1999; 17: 381-6.

Bell M, Askari A, Bookman A, Frydrych S, Lamont J, McComb J et al. Sjögren's syndrome: a critical review of clinical management. J Rheumatol. 1999; 26: 2051-61.

Ben-Aryeh H, Gordon N, Szargel R, Toubi E, Laufer D. Whole saliva in systemic lupus erythematosus patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993;75:696-9.

Ben-Aryeh H, Nahir M, Y, Gutman D, Laufer D, Szargel R. Sialochemistry of patients with rheumatoid arthritis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1978;45:63-70.

Ben-Aryeh H, Spielman A, Szargel R, Gutman D, Scharf J, Nahir M, Scharf Y. Sialochemistry for diagnosis of Sjögren's syndrome in xerostomic patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1981;52:487-90.

Ben-Aryeh H, Szargel R, Gutman D. Salivary IgA in Sjögren patients. *Int J Oral Surg.* 1983;12:120-3.

Bendaoud B, Pennec YL, Lelong A, Le Noac'h JF, Magadur G, Jouquan J, Youinou P. IgA-containing immune complexes in the circulation of patients with primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 1991;4:177-84.

Berra A, Sterin-Borda L, Bacman S, Borda E. Role of salivary IgA in the pathogenesis of Sjögren syndrome. *Clin Immunol.* 2002;104:49-57.

Bertorello R, Cordone MP, Contini P, Rossi P, Indiveri F, Puppo F, Cordone G. Increased levels of interleukin-10 in saliva of Sjögren's syndrome patients. Correlation with disease activity. *Clin Exp Med.* 2004;4:148-51.

Boraks S. *Diagnóstico Bucal*. 3^aed. São Paulo: Artes Médicas; 2001.

Bowman SJ, Pillemer S, Jonsson R, Asmussen K, Vitali C, Manthorpe R, Sutcliffe N. Contributors to and participants at the workshop. Revisiting Sjogren's syndrome in the new millenium: perspectives on assessment and outcome measures. Report of a workshop held on 23 March 2000 at Oxford, UK. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:1180-8.

Brookes SM, Cohen SB, Price EJ, Webb LM, Feldmann M, Maini RN, Venables PJ. T cell clones from a Sjögren's syndrome salivary gland biopsy produce high levels of IL-10. *Clin Exp Immunol*. 1996;103:268-72.

Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1989; 121:727-41.

Burns T, Breathnach SM, Cox NH. Rook's Textbook of dermatology. 7th ed. Oxford: John Wiley Professio; 2004.

Callen JP. Collagen vascular diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51:427-39.

Carrel R, Anderson R, Jackson T, Slanek S. Systemic lupus erythematosus: A teenage patient. *J Clin Pediatric Dent*. 1990;15:55-9.

Chisholm DM, Mason K. Labial salivary gland biopsy in Sjögren disease. *J Clin Pathol* 1968; 21: 656-60.

Chlebus E, Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: diagnostic criteria and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38: 405-12.

Cooke C, Ahmedzai S, Mayberry J. Xerostomia – a review. *Palliat Med.* 1996; 10:284-92.

Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, Clair EW, Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: Allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:982-9.

Crockett DN. Xerostomia: the missing diagnosis? *Aust Dent J.* 1993;38:114-8.

Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994;37:869-77.

Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum.* 1984; 27:147-156.

De Conno F, Sbanotto A, Ripamonti C, Ventafridda V. Mouth Care. In: Doyle D, Hanks GWC, Cherny N, Calman K. *Oxford Textbook of Palliative Care.* 3^a ed. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 673-6.

Duarte AA. *Colagenoses e a Dermatologia.* São Paulo: Ed. do Autor; 2004.

Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J.* 1992; 172:305-12.

Elkon KB, Gharavi AE, Patel BM, Hughes GR, Frankel A. IgA and IgM rheumatoid factors in serum, saliva and other secretions: relationship to immunoglobulin ratios in systemic sicca syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 1983;52:75-84.

Epstein JB, Scully C. The role of saliva in oral health and the causes and effects of xerostomia. *J. Can. Dent. Assoc.* 1992;58:217-21.

Esch TR. Pathogenetic factors in Sjogren's syndrome: recent developments. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2001;12:244-51.

Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 1971; 50:85–95.

Ettinger RL. Review: xerostomia: a symptom which acts like a disease. *Age Ageing.* 1996;25:409-12.

Feio M, Sapeta P. Xerostomia em Cuidados Paliativos. *Acta Med Port.* 2005;18:459-466.

Field EA, Longman LP, Bucknall R, Kaye SB, Higham SM, Edgar WM. The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997;35:96-103.

Fox PC, Brennan M, Di Sun P. Cytokine expression in human labial minor salivary gland epithelial cells in health and disease. *Arch Oral Biol.* 1999;44:S49-52.

Fox PC, Brennan M, Pillemer S, Radfar L, Yamano S, Baum BJ. Sjögren syndrome: A model for dental care in the 21st century. *J Am Dent Assoc.* 1998; 129: 719-28.

Fox PC, Van Der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc.* 1985;110:519-25.

Fox PC. Management of dry mouth. *Dent Clin North Am.* 1997;41:863-75.

Fox RI, Carstens SA, Fong S, Robinson CA, Howell F, Vaughan JH. Use of monoclonal antibodies to analyse peripheral blood and salivary gland lymphocyte subsets in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:419-26.

Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.* 1986;29:577-85.

Friedlaender M. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome: keratoconjunctivitis sicca. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18:591-608.

Gannot G, Lancaster HE, Fox PC. Clinical course of primary Sjogren's syndrome: salivary, oral, and serologic aspects. *J Rheumatol.* 2000;27:1905-9.

García-Carrasco M, Font J, Filella X, Cervera R, Ramos-Casals M, Sisó A, Aymamí A, Ballesta AM, Ingelmo M. Circulating levels of Th1/Th2 cytokines in patients with primary Sjögren's syndrome: correlation with clinical and immunological features. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:411-5.

Gilbert GH, Heft MW, Duncan RP. Mouth dryness as reported by older Floridians. *Community. Dent Oral Epidemiol.* 1993;21:390-7.

Gilboe IM, Kvien TK, Uhlig T, Husby G. Sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1103-9.

Gilliam JN, Cheatum DE, Hurd ER, Stastny P, Ziff M. Immunoglobulin in clinically uninvolved skin in systemic lupus erythematosus: association with renal disease. *J Clin Invest.* 1974;53:1434-40.

Greenspan JS, Path MRC, Daniels TE, Talal N, Sylvester MD. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg.* 1974; 37:217-29.

Grennan DM, Ferguson M, Ghobarey AE, Williamson J, Dick WC, Buchanan WW. Sjögren's syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. Part 1. The frequency of the clinical and subclinical features of Sjögren's syndrome in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *NZ Med J.* 1977;86:374-6.

Guobis Z, Basevičienė N, Paipalienė P, Niedzelskienė I, Januševičiūtė G. Aspects of xerostomia prevalence and treatment among rheumatic inpatients. *Medicina (Kaunas).* 2008; 44: 960-8.

Guyton AC. *Tratado de Fisiologia Médica.* 8^aed. Rio de Janeiro: Guanabara – Koogan; 1992.

Hahn BH. An overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois lupus erythematosus.* 5thed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p.69-76.

Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. New concepts in the pathogenesis of Sjögren syndrome: many questions, fewer answers. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:563-70.

Harley JB, Alexander EL, Bias WB, Fox OF, Provost TT, Reichlin M, et al. Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1986;29:196-206.

Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. Apoptosis and estrogen deficiency in primary Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:522-6.

Heaton JM. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Br Med J*. 1959;1:466-9

Hellmann DB, Stone JH. Arthritis and Musculoskeletal Disorders. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 44th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2005. p. 781-836.

Herschfus L. Lupus erythematosus. *J Oral Med*. 1972;27:12-8.

Hochberg MC. Síndrome de Sjögren. In: Goldman L, Bennet JC. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. 21^aed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001. p. 1696-8.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.

Hooker RS. Systemic lupus erythematosus. *Phys Assist.* 1988;12:71-90.

Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001; 85:162-9.

Jacobs JR, Waters RC, Toomey JM. Head and neck manifestations of SLE. *Am Fam Physician.* 1979;20:97–9.

Janin A. Histologic aspects of the minor salivary glands in lupus erythematosus. *Ann Med Interne (Paris).* 1990;141:247-9.

Jensen JL, Bergem HO, Gilboe IM, Husby G, Axe'Il T. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med.* 1999;28:317–22.

Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2003; 11:207-25

Jimenez F, Aiba-Masago S, Al Hashimi I, Vela-Roch N, Fernandes G, Yeh CK, Talal N, Dang H. Activated caspase 3 and cleaved poly (ADP-ribose) polymerase in salivary epithelium suggest a pathogenetic mechanism for Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41: 338–42.

Jonsson H, Nived O, Sturfelt G, Norberg R. Symptomatic secondary Sjögren's syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:166–9.

Jonsson R, Bratthall D, Nyberg G. Histologic and sialochemical findings indicating sicca syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982;54:635–9.

Jonsson R, Heyden G, Westberg NG, Nyberg G. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus: a clinical, histopathological and immunopathological study. *J Reumatol*. 1984; 11:38-42.

Jonsson R, Kroneld U, Bäckman K, Magnusson B, Tarkowski A. Progression of sialadenitis in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993;32:578-81.

Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjogren's syndrome. *Oral Dis*. 2002;8:130-40.

Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica. 8ªed. Rio de Janeiro: Guanabara – Koogan;1995.

Kalk WW, Mansour K, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, et al. Oral and ocular manifestations in Sjogren's syndrome. J Rheumatol. 2002;29:924-30.

Kalunian KC. Definition, classification, activity, and damage indices. In: Wallace DJ, Hahn BH. Dubois lupus erythematosus. 5thed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p.19- 29.

Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. Arch Intern Med. 2004;164:1275-84.

Kilpi A, Konttinen YT, Malmström M, Bergroth V, Reitamo S, Helve T. Immunocompetent cells in labial salivary glands in secondary Sjögren's syndrome associated with SLE. J Oral Pathol. 1983;12:465-72.

Kizu Y, Sakurai H, Katagiri S, Shinozaki N, Ono M, Tsubota K, Saito J. Immunohistological analysis of tumour growth factor beta 1 expression in normal and inflamed salivary glands. J Clin Pathol. 1996;49:728-32.

Kong L, Ogawa N, McGuff HS, Nakabayashi T, Sakata KM, Masago R, Vela-Roch N, Talal N, Dang H. Bcl-2 family expression in salivary glands from

patients with primary Sjogren's syndrome: involvement of Bax in salivary gland destruction. Clin. Immunol. Immunopathol. 1998; 88: 133–41.

Korstanje JM. Drug-induced mouth disorders. Clinical and experimental Dermatology. 1995;20:10-8.

Kühtreiber WM, Hayashi T, Dale EA, Faustman DL. Central role of defective apoptosis in autoimmunity. J. Mol. Endocrinol. 2003;31: 373–399.

Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, McComb J, Bailey DJ, Bookman AA. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. J Rheumatol. 1998;25:247-53.

Leroy JP, Pennec YL, Soulier C, Berthelot JM, Letoux G, Youinou P. Follow up study of labial salivary gland lesions in primary Sjögren's syndrome. Ann. Rheum. Dis (London). 1992; 51:777-80.

Llena-Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11:E449-55.

Longman LP, Higham SM, Bucknall R, Kaye SB, Edgar WM, Field EA. Signs and symptoms in patients with salivary gland hypofunction. Post Grad Med J. 1997;73:93-7.

Lorenz HM, Herrmann M, Winkler T, Gaipf U, Kalden JR. Role of apoptosis in autoimmunity. *Apoptosis*. 2000; 5:443–9.

Louis PJ, Fernandes R. Review of systemic lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*. 2001;91:512-6.

Lourenço SV, de Carvalho FRG, Boggio P, Sotto MN, Vilela MAC, Rivitti EA, Nico MMS. Lupus erythematosus: Clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. *J Cutan Pathol*. 2007; 34: 558–564.

Lourenço SV, Sotto MN, Vilela MAC, de Carvalho FRG, Rivitti EA, Nico MMS. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of epithelial maturation. *J Cutan Pathol*. 2006; 33: 657–62.

MacSween RN, Goudie RB, Anderson JR, Armstrong E, Murray MA, Mason DK, Jasani MK, Boyle JA, Buchanan WW, Williamson J. Occurrence of antibody to salivary duct epithelium in Sjogren's disease, Rheumatoid Arthritis, and other arthritides. A Clinical and Laboratory study. *Ann.Rheum.Dis*. 1967;26: 402-11.

Mandel LM, Surattanont F. Bilateral parotid swelling: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 93: 221-37.

Manganelli P, Quaini F, Andreoli AM, Lagrasta C, Pilato FP, Zuccarelli A, Monteverdi R, D'Aversa C, Olivetti G. Quantitative analysis of apoptosis and bcl-2 in Sjogren's syndrome. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 1552–7.

Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50:882–91.

Moreira C. *Reumatologia - Diagnóstico e Tratamento*. 2ª ed. São Paulo: Medsi; 2001.

Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Klippel JH, Fauci AS, Frank MM, Lawley TJ, Hamburger MI. Sjogren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med.* 1980a;92:212-26.

Moutsopoulos HM, Klippel J, Pavlidis N, Wolf R, Sweet J, Steinberg A, Chu FC, Tarpley TM. Correlative histologic and serologic findings of sicca syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1980b;23:36–40.

Müller K, Oxholm P, Mier-Madsen M, Wiik A. Circulating IgA- and IgM-rheumatoid factors in patients with primary Sjögren syndrome. Correlation to extraglandular manifestations. *Scand J Rheumatol.* 1989;18:29-31.

Nahir AM, Szargel R, Scharf J, Ben-Aryeh H, Laufer D, Scharf Y. Chemical analysis of whole saliva in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:654-7.

Najera MP, al-Hashimi I, Plemons JM, Rivera-Hidalgo F, Rees TD, Haghighat N, Wright JM. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83: 453-7.

Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Koji T, Eguchi K. Epidermal growth factor inhibits Fas-mediated apoptosis in salivary epithelial cells of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:831-7.

Nakamura H, Kawakami A, Izumi M, Nakashima T, Takagi Y, Ida H, Nakamura T, Nakamura T, Eguchi K. Detection of the soluble form of Fas ligand (sFasL) and sFas in the saliva from patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:915.

Narhi TO, Meurman JH, Ainamo A. Xerostomia and hyposalivation.

Causes, consequences and treatment in the elderly. *Drugs Aging*

1999;15:103-16.

Nederfors T, Isaksson R, Mornstad H, Dahlof C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25:211-6.

Neville BW, Damm DD, Allen CM. Patologia das glândulas salivares. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM. Patologia Oral e Maxilofacial. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.314-52.

Nossent JC, Swaak AJ. Systemic lupus erythematosus VII: frequency and impact of secondary Sjogren's syndrome. *Lupus.* 1998;7:231-4.

Ogawa N, Shimoyama K, Kawanami T. Molecular mechanisms of salivary gland destruction in patients with Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2005;28:10-20.

Ohyama Y, Nakamura S, Matsuzaki G, Shinohara M, Hiroki A, Oka M, Nomoto K. T-cell receptor V alpha and V beta gene use by infiltrating T cells in labial glands of patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79:730-7.

Osterberg T, Landahl S, Hedegard B. Salivary flow, saliva, pH and buffering capacity in 70-year-old men and women. *J. Oral Rehab.* 1984;11:157-70.

Pajukoski H, Meurman JH, Halonen P, Sulkava R. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:641-9.

Pan HF, Ye DQ, Wang Q, Li WX, Zhang N, Li XP, Xu JH, Dai H. Clinical and laboratory profiles of systemic lupus erythematosus associated with Sjögren syndrome in China: a study of 542 patients. *Clin Rheumatol.* 2008; 27:339–343.

Pijpe J, Kalk WW, Bootsma H, Spijkervet FK, KallenbergCG, Vissink A. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:107-12.

Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97:28-4.

Pupo D, Bussoloti IF, Liquidato BM, Korn GP: Proposta de um método prático de sialometria. *Rev Bras de Otorrinolaringol.* 2002; 68: 219-22.

Reeves WH, Lashita RG. Clinical presentations of systemic lupus erythematosus. 2nd ed. NewYork: Churchill Livingstone Co; 1992. p. 369-96.

Rehman HU. Sjogren's syndrome. Yonsei Med J. 2003;44:947-54.

Rhodus NL, Colby S, Moller K, Bereuter J. Quantitative assessment of dysphagia in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995; 79: 305-10.

Rhodus NL, Johnson DK. The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. Quintessence Int. 1990;21:461–5.

Rozman B, Novljan MP, Hocevar A, Ambrozic A, Zigon P, Kveder T, Tomsic M. Epidemiology and diagnostics of primary Sjogren's syndrome. Reumatizam. 2004;51:9-12.

Rus V, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. Dubois lupus erythematosus. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.66-83.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3 ed. São. Paulo: Artes Médicas; 2007

Scardina GA, Spanó G, Carini F, Spicola M, Valenza V, Messina P, Maresi E. Diagnostic evaluation of serial sections of labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12:E565-8.

Scheinfeld N. Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus are distinct conditions. *Dermatol Online J*. 2006;12:4.

Schiodt M. Oral discoid lupus erythematosus. III. A histopathologic study of sixty-six patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984a; 57:281-93.

Schiodt M. Oral manifestations of lupus erythematosus. *Int J Oral Surg* 1984b; 13:101-47.

Schur PH. Síndrome de Sjogren. In:Goldman L, Bennet JC. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. 21ªed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001. p. 1681-90.

Scully C, Felix DH. Oral medicine update for the dental practitioner: dry mouth and disorders of salivation. *Br Dent J*. 2005;199:423-7.

Sisto M, Lisi S, Lofrumento D, D'Amore M, Scagliusi P, Mitolo V. Autoantibodies from Sjogren's Syndrome Trigger Apoptosis in Salivary Gland Cell Line. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2007; 1108: 418–25.

Sisto M, Lisi S, Castellana D, Scagliusi P, D'Amore M, Caprio S, Scagliusi A, Acquafredda A, Panaro MA, Mitolo V. Autoantibodies from Sjogren's syndrome induce activation of both the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways in human salivary gland cell line A-253. *J. Autoimmun.* 2006; 27: 38–49.

Skopouli F, Siouna-Fatourou H, Dimou GS, Galanopoulou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Histologic lesion in labial salivary glands of patients with systemic lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72:208-12.

Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JPA, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000; 29: 296-304.

Sontheimer RD, Provost TT. *Lupus erythematosus*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 569-623.

Sontheimer RD. *Lupus Erythematosus*. In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. 6ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2003. p. 1677-93.

Spielman A, Ben-Aryeh H, Lichtig C, Szargel R, Gutman D, Scharf J, Nahir M, Scharf Y. Correlation between sialochemistry and lip biopsy in Sjögren's syndrome patients. *Int J Oral Surg.* 1982;11:326-30.

Sreebny LM, Schwartz S. A reference guide to drugs and dry mouth. *Gerodontology.* 1986;5:75–99.

Sreebny LM, Valdini A, Brook S. Xerostomia. Part 1: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66: 451–8.

Sreebny LM, Valdini A, Yu A, Brook S. Xerostomia. Part II: Relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989b;68:419–27.

Sreebny LM, Valdini A. Xerostomia. A neglected symptom. *Arch Intern Med.* 1987;147:1333-7.

Sreebny LM, Yu A, Green A, Valdini A. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1992;15:900-4.

Sreebny LM. Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J.* 1989a;39:197-204.

Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J.* 2000; 50: 140-61.

Sutcliffe N, Stoll T, Pyke S, Isenberg DA: Functional disability and end organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), SLE and Sjögren's syndrome(SS), and primary SS. *J Rheumatol.* 1998; 25:63-8.

Szanto A, Kiss E, Sas A, Szegedi G, Zeher M. Association of systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Orv Hetil.* 2005; 146:2533–8.

Szanto A, Szodoray P, Kiss E, Kapitany A, Szegedi G, Zeher M. Clinical, serologic, and genetic profiles of patients with associated Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol.* 2006;67:924-30.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.

Tapinos NI, Polihronis M, Tzioufas Ag, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. Autoimmune epithelitis. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 455: 127-34.

Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:935-47.

Toda I. Autoantigens and Sjogren syndrome. *Cornea*. 2002;21: S13-6.

Uramoto KM, Michet CJJ, Thumboo J; Sunku J; O'fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*. 1999;42:46-50.

Valdez LH. Radiation-induced salivary gland dysfunction: Clinical course and significance. *Spec Care Dentist*. 1991;11: 252-5.

van der Reijden WA , van der Kwaak JS, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Analysis of the concentration and output of whole salivary constituents in patients with Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci*. 1996;104:335-40.

Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM et al. Preliminary criteria for Sjögren's Syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993; 36: 340-7.

Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY. The European Community Study Group On Diagnostic Criteria For Sjögren's

Syndrome. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55: 116-21.

Vitali C, Bonbardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-8.

Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med.* 1995; 97:79-86

Wallace DJ. Cutaneous and cutaneovascular manifestation of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois lupus erythematosus*. 5ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.p.693-722.

Wang SL, Zhao ZT, Li J, Zhu XZ, Dong H, Zhang YG. Investigation of the clinical value of total saliva flow rates. *Arch Oral Biol.* 1998;43:39-43.

Work WP. Non-neoplastic disorders of the parotid gland. *J. Otolaryngol.* 1981;10: 35-40.

Yamamoto K. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2003;2:13-8.

APÊNDICE

APÊNDICE

Artigo publicado na revista Journal of Cutaneous Pathology

Xerostomia in Sjögren's syndrome and lupus erythematosus: a comparative histological and immunofluorescence study of minor salivary glands alterations

Background: Xerostomia is a symptom that can be triggered by chronic diseases such as Sjögren's syndrome (SS) and lupus erythematosus (LE). Many authors regard most cases of salivary hypofunction in LE to secondary SS. Others believe that salivary changes in patients with LE might reflect a multisystem presentation of the disease. The present study compared histopathological and direct immunofluorescence (DIF) alterations in salivary glands of patients with xerostomia and diagnosis of LE or SS.

Methods: Twenty-eight salivary gland biopsies from patients with xerostomia and diagnosed with LE or SS were submitted to histopathological and DIF exams.

Results: From the 28 patients, 16 had SS and 12 had LE. In SS, a moderate to intense sialadenitis was detected, with infiltration and destruction of excretory salivary ducts. In LE, mild/moderate sialadenitis with thickening and hyalinization of the ductal basement membrane was observed. DIF revealed that 50% of SS patients presented intercellular ductal IgA deposits, whereas 58% of LE patients showed deposits of IgG in the ductal basement membrane.

Conclusions: Alterations in salivary glands of LE patients may be a specific manifestation of the disease (lupus sialadenitis), reflecting its multisystemic presentation, instead of an association of secondary SS and LE.

Fernandes JD, Nico MMS, Aoki V, Bologna S, Romiti R, Levy-Neto M and Lourenço SV. Xerostomia in Sjögren's syndrome and lupus erythematosus: a comparative histological and immunofluorescence study of minor salivary glands alterations.

J Cutan Pathol 2009. © 2009 John Wiley & Sons A/S.

**Juliana Dumêt Fernandes¹,
Marcello Menta S. Nico¹,
Valéria Aoki¹, Sheyla Bologna²,
Ricardo Romiti¹,
Maurício Levy-Neto³ and Sílvia
Vanessa Lourenço^{1,2,4}**

¹Department of Dermatology, Medical School, University of São Paulo, Brazil,

²Department of General Pathology, Dental School, University of São Paulo, Brazil,

³Department of Rheumatology, Medical School, University of São Paulo, Brazil, and

⁴Tropical Medicine Institute, University of São Paulo, Brazil

Dr. Sílvia Vanessa Lourenço and Dr. Juliana Dumêt Fernandes, Av Prof Lineu Prestes 2227, CEP: 05508-000 São Paulo-SP, Brazil
Tel: +55 11 3061 7062

Fax:

e-mail: silvialourenco@usp.br, jdumet@gmail.com

Accepted for publication May 27, 2009

Xerostomia is a common and primary symptom associated with salivary gland hypofunction. It is associated with many chronic diseases such as Sjögren's syndrome (SS) and lupus erythematosus (LE), amongst others. Nevertheless, the pathogenic mechanism of xerostomia in these two diseases is still unknown.

SS has been defined as an autoimmune exocrinopathy characterized by lymphocytic infiltration of exocrine glands in multiple sites. Salivary and lachrymal compromise are the most common, leading to secretory hypofunction allied with symptoms of xerostomia and dry eyes (keratoconjunctivitis sicca).¹ Progressive focal lymphocytic infiltration of salivary

gland parenchyma with initial focal sialadenitis and late salivary parenchyma fibrosis are well described.^{2,3} Lachrymal glands are affected in a similar manner.

LE is a chronic inflammatory disorder, considered the prototype of autoimmune human disease. More than 75% of LE patients report to suffer from oral complaints, mainly oral mucosal dryness (xerostomia) and soreness.⁴ Additionally, a previous study showed that most systemic lupus erythematosus (SLE) patients present some degree of xerostomia and have significantly lower levels of whole saliva when compared with healthy controls.⁵

Many authors regard most cases of salivary hypofunction in SLE as secondary SS and roughly one third of patients with SLE have been reported with secondary SS.⁶ In spite of this, a few authors believe that detection of salivary changes in patients with SLE might reflect a possible multisystemic presentation of the disease.⁷ Comparison of salivary glands alteration in SS and LE are only seen in a few studies and more elucidative information on these alteration and dysfunction is still lacking.^{6,7}

The aim of the present study is to analyze and compare histopathological and direct immunofluorescence (DIF) alterations of salivary glands in patients with xerostomia complaints and established clinical diagnosis of LE or SS.

Materials and methods

Twenty-eight patients previously diagnosed with SS or LE were included in the study. All patients presented signs and symptoms of xerostomia. The diagnosis of SS was established according to the clinical and laboratory criteria proposed by the American-European Consensus Group.^{8–10} Diagnosis of LE was based on the following protocol: presence of criteria established by the American College of Rheumatology,^{11,12} presence of circulating autoantibodies as well as clinical and histopathological examination of cutaneous or mucosal lesions (when present).

Patients with history of radiotherapy in the head and neck region, human immunodeficiency virus (HIV) infection, sarcoidosis, amyloidosis, graft-versus-host disease and hepatitis C virus were not included in the present study. Additionally, patients in chronic use of antidepressive drugs, anticholinergic medication (antihistaminic, anti-Parkinson drugs, belladonna alkaloid, tricyclic antidepressive), narcotics opioid, antiepileptic and ansiolytic were also excluded from the study group. The study was performed according to the approval of the Local Ethical Committee for Human Research (University of São Paulo).

All patients included in the study were submitted to labial salivary gland biopsy for investigation of possible histopathological alterations of minor salivary glands. All biopsies were performed in the left lower lip using a scalpel and a minimum of 12 mucous salivary gland lobules were retrieved from the submucosa. Seven salivary gland lobules were fixed in 10% formalin and sent to conventional histopathological processing and five lobules were collected in saline and used for immunofluorescence analysis.

Clinical assessment of xerostomia

Dry mouth was a clinical complaint of all biopsied patients and xerostomia was considered following previous published criteria.^{13–19} The duration of the symptoms was evaluated as well as difficulties in swallowing and changes in sense of taste or smell. History of intermittent or long-standing parotid swelling was recorded. The exam also included qualitative clinical evaluation of oral mucosal moisture and secretion of saliva after pressure stimulation of the parotid and submandibular glands.

Basic histopathological evaluation

Paraffin embedded salivary gland specimens were sectioned at 4 µm thickness and stained with hematoxylin and eosin (HE). Three slides were prepared for microscopic analysis, with sections distant 10 µm from each other. Periodic acid Schiff (PAS) stained slides were prepared to evaluate basal membrane alterations. The number of salivary gland lobules, the area of parenchymal section and the presence of lymphocytic infiltrate foci were analyzed for each section. A lymphocytic focus was defined as a group of more than 50 lymphocytes within 4 mm². All the biopsies obtained (n = 28) were considered valid for histopathological diagnosis, as they contained at least seven mucous salivary gland lobules. All cases were blind evaluated by three different pathologists.

Direct immunofluorescence

The fresh specimens of labial mucous salivary glands from each patient included in the study were frozen and sectioned at 4 µm thick. The specimens were then submitted to DIF exam by incubation with fluorescein-labeled antibodies against immunoglobulin (Ig) A, G, M and complement factor C3. Negative controls were performed by incubation of the specimens with non-immune serum. Five different specimens of previous diagnosed skin LE were used as positive controls. The results were evaluated by two pathologists using

an epifluorescence microscope equipped with digital camera for registration of the results.

Results

Patients' ages ranged from 25 to 70 years old; there were 27 women and 1 man. Sixteen patients had been previously diagnosed with SS and 12 with LE. All patients with LE had symptoms of xerostomia independently of LE classification—systemic or cutaneous.

The histopathological analysis of labial mucous salivary glands biopsied from patients with SS revealed moderate to intense chronic focal lymphocytic sialadenitis, with significant ductal infiltration and destruction as well as various degrees of glandular parenchyma fibrosis (Fig. 1A,B). Ductal infiltration consisted of lymphocytic exocytosis associated with epithelial (basal and luminal) and myoepithelial cells aggression. Interlobular excretory ducts were the most affected. A widespread salivary gland fibrosis associated with marked destruction of ducts and acinar lobules was observed in the biopsies of six patients (cases 13, 18, 19, 23, 25 and 27).

In LE patients, histopathology revealed minor mucous salivary glands with mild to moderate chronic sialadenitis. Inflammatory infiltrate was mainly composed by lymphocytes and plasma cells were also present. Salivary excretory ducts were preserved in all specimens (Fig. 1D). In most cases, the morphology of acinar cells/lobules was also conserved (10 cases). A discrete presence of serous acinar cells (demilune) was seen in the remaining two cases. Marked perivascular lymphocytic infiltrate was present in nine LE cases (Fig. 1D, arrow). Thickening and hyalinization of ductal basement membrane was observed in histological sections stained with HE and PAS in all cases (Fig. 1E,F). Mild salivary gland parenchyma atrophy was seen in most cases. Vascular dilation and congestion were also detected.

The DIF technique revealed that 50% ($n = 8$) of patients with SS had intercellular epithelial IgA deposits along the excretory ducts structure (37% showed only IgA deposits and 13% showed IgA plus IgG deposits), whereas 58% ($n = 7$) of LE patients showed homogeneous deposits of IgG in the ductal basement membrane (42% showed only IgG deposits and 17% showed IgG plus IgA deposits). IgA deposits were not observed in glandular tissue of LE patients.

Fig. 1. Sjögren's syndrome. Histopathological aspects of mucous salivary glands: intense lymphocytic sialadenitis, marked ductal infiltration and destruction. Glandular parenchyma with fibrosis and atrophy (hematoxylin and eosin, original magnification $\times 40$ and $\times 250$, respectively). C) Sjögren's syndrome. Direct immunofluorescence: excretory duct with intercellular epithelial immunoglobulin A (IgA) deposits (original magnification $\times 250$). D) Lupus erythematosus. Histopathological aspects of mucous salivary glands with mild chronic sialadenitis. Note the perivascular lymphoplasmocytic infiltrate (arrows; hematoxylin and eosin, original magnification $\times 40$). E) Lupus erythematosus. Hyalinization of periductal basement membrane (hematoxylin and eosin, original magnification $\times 250$). F) Lupus erythematosus. Thickening of periductal basement membrane (PAS, original magnification $\times 400$). G) Lupus erythematosus. Direct immunofluorescence: homogeneous deposits of IgG in the ductal basement membrane and acinar lobules (original magnification $\times 400$).

Table 1. Patients' clinical and laboratorial information and DIF results

Case	Age	Sex	Disease/duration (months)	DIF results	ANA*	Anti-DNA	Anti-RO	Anti-La	Anti-Sm	Anti-RNP
1	55	F	DLE**/1	IgG	1/1280	–	+	–	–	–
2	53	F	DLE/36	Negative	–	–	–	–	–	–
3	44	F	DLE/30	IgG and IgA	1/160	–	+	–	–	–
4	34	F	SLE†/1	Negative	–	–	–	–	–	–
5	26	F	SLE/1	Negative	1/200	+	+	–	–	–
6	35	F	SLE/30	IgG	1/1280	+	+	–	+	+
7	34	F	SLE/62	IgG	1/160	–	+	+	+	–
8	29	F	SLE/1	IgM	1/1280	–	–	–	+	+
9	25	F	SLE/7	IgG	1/640	+	–	–	+	–
10	49	F	SCLE‡/60	IgG	–	–	–	–	–	–
11	48	M	SCLE/36	Negative	–	–	–	–	–	–
12	39	F	SCLE/60	IgG	1/200	–	+	–	–	–
13	38	F	Sjögren/64	Negative	–	–	+	–	–	–
14	42	F	Sjögren/24	IgA	–	–	+	–	–	–
15	25	F	Sjögren/36	IgM	1/80	–	+	–	–	–
16	53	F	Sjögren/6	IgA	1/200	–	–	–	–	–
17	57	F	Sjögren/10	IgA and IgG	–	–	–	–	–	–
18	36	F	Sjögren/60	Negative	1/640	–	+	–	–	–
19	28	F	Sjögren/40	Negative	–	–	+	–	–	–
20	70	F	Sjögren/30	IgA and IgG	–	–	–	–	–	–
21	58	F	Sjögren/3	IgA	–	–	–	–	–	–
22	52	F	Sjögren/24	IgA	–	–	–	–	–	–
23	54	F	Sjögren/40	Negative	1/320	–	–	–	–	–
24	52	F	Sjögren/12	IgA	–	+	+	–	–	–
25	25	F	Sjögren/36	Negative	1/160	–	+	–	–	–
26	57	F	Sjögren/30	IgG	1/320	–	+	+	–	–
27	66	F	Sjögren/40	Negative	1/200	–	–	–	–	+
28	34	F	Sjögren/12	IgA	1/160	–	+	+	–	–

ANA, antinuclear antibodies; DIF, direct immunofluorescence; DLE, discoid lupus erythematosus; F, female; Ig, immunoglobulin; LE, lupus erythematosus; M, male; RNP, ribonucleoprotein; SCLE, subacute cutaneous lupus erythematosus; SLE, systemic lupus erythematosus.

*Antinuclear antibodies.

**Discoid LE.

†Systemic LE.

‡Subacute cutaneous LE.

These alterations were independent of the use of corticosteroids or disease-modifying antirheumatic drugs. Details of DIF results are depicted in Table 1. In six cases of SS (cases 13, 18, 19, 23, 25 and 27), an intense glandular fibrosis was observed in histopathology and these cases were negative for all Ig in DIF. We also observed that in these cases, the course of the disease was longer than the cases that presented positive DIF in SS. In LE patients we did not observe this relationship. Examples of DIF exam in SS and LE are depicted in Fig. 1C,G, respectively.

In LE patients, DIF findings of skin lesions did not parallel DIF findings of salivary gland tissue.

There was no correlation between histopathology and immunofluorescence findings and serologic analyses in both groups of patients (Table 1). Especially, no correlation was observed between analysis of salivary gland aspects and Ro antibody (50% of LE patients and 56.25% of SS patients presented positivity for Ro antibody).

Discussion

The present investigation studied 28 patients with SS or LE and symptoms of xerostomia. Salivary glands alterations investigated by both histopathology and DIF revealed that these two conditions bare distinct histopathological features.

Xerostomia was originally recognized as being associated with rheumatoid arthritis and SS, but, later, a frequent association of this symptom with LE has also been reported.^{20,21} In fact, a large proportion of patients with LE were found to suffer from xerostomia, although in general, the symptom is weak or intermittent.

SS and SLE are both collagen vascular diseases that can be accompanied by Ro antibodies but clinical evidence suggests that they are distinct diseases. SS is an autoimmune disease in which the immune system damages the body's own moisture-producing glands. The hallmark symptoms are dry eyes and dry mouth. According with the literature, no individual SS laboratorial tests exist so far. Therefore, the diagnosis

is based on the combined evaluation of multiple clinical, serological functional and morphological parameters as confirmed by the American-European Consensus Group.¹⁰ In this context, minor salivary gland biopsy is an excellent exam. Three slides of each case (with sections distant 10 μ m from each other) were examined for both SS and LE. This method was employed following the recommendation of the literature, as some authors postulate that inflammatory foci may be distinct in different levels and lack of examining different depths of a single specimen would hamper the establishment of a final diagnosis.²² Scardina et al.,²³ however, in a systematic study of minor salivary glands biopsies in SS showed that inflammatory infiltrate in different depths of a specimen does not alter significantly and examination of a single or multiple sections should be a choice of each pathologist.

Histologically, salivary glands in SS show characteristic lymphocyte infiltration, which causes the destruction of glandular parenchymal cells. The detection of chronic inflammatory infiltrate containing more than 50 lymphocytes per 4 mm² tissue in minor salivary gland biopsies is the main diagnostic parameter.²³ Our results confirmed these criteria and showed that in SS patients, there was moderate to intense sialadenitis, with ductal infiltration and destruction due to lymphocytic foci.

LE is a systemic disease of unknown cause, although immunological mechanisms have been shown to participate in tissue damage. Little information is available on histopathological aspects of salivary glands in LE patients with xerostomia complaints. A few studies show that SLE without other associated disease is related with a decreased non-stimulated flow rate of whole saliva [unstimulated whole saliva (UWS)].²⁴ In an earlier study,⁵ patients with SLE had significantly lower UWS compared

with healthy controls. Our study revealed that in this disease, salivary glands parenchyma is preserved and the main changes are the thickening and hyalinization of ductal basement membrane as well as perivascular infiltrate and periductal infiltrate. Similar findings of periductal and perivascular inflammatory infiltrate in salivary gland biopsies of LE patients were reported by Skopouli et al.²⁵ However, these authors believe that this may be a sign of the initial histologic lesion of SS. We do not share their point of view, as none of our LE cases presented any morphological criteria for SS, regardless of the duration of the disease or the xerostomia complaints. Xerostomia in this situation may be because of alterations in the function of the excretory duct rather than salivary gland destruction and atrophy as seen in SS. This hypothesis is currently being investigated in our laboratory.

Manoussakis et al.²⁶ observed perivascular infiltrate among vessels that were located in close proximity to ducts in a considerable proportion of SLE-SS patients in comparison with SS patients. The occurrence of such perivascular infiltrates in SLE-SS patients was found to correlate significantly with a longer duration of lupus-related and of SS-related symptoms, possibly indicating a time-dependent complication.

In Table 2, we list the main histological aspects of salivary glands in SS and LE that were used as morphological clues to distinguish these conditions in salivary gland specimens.

Most authors believe that xerostomia in LE patients represents secondary SS. Our findings, however, show that alterations in salivary glands in LE are in fact a lupus sialadenitis. This evidence is supported by studies that observed alterations in salivary composition such as increase in the concentration of protein, sodium, calcium, and carbohydrates and reduction in phosphate concentration in LE.^{26,27}

Table 2. Histological aspects of salivary glands in SS and LE

	Sjögren's syndrome	Lupus erythematosus
Salivary gland parenchyma (acinar lobules and ducts)	Moderate to intense sialadenitis Lymphocytes exocytosis in excretory ducts Excretory duct destruction (epithelial and myoepithelial cells) Groups of more than 50 lymphocytes/4mm ² of glandular tissue, mainly within ductal epithelium Lymphocytic infiltration within any site of glandular parenchyma Widespread atrophy and fibrosis of salivary gland parenchyma	Mild to moderate sialadenitis Periductal inflammatory infiltrate No ductal destruction Inflammatory infiltrate distributed in plaques, not in groups Inflammatory infiltrate around acinar lobules Only mild salivary gland atrophy in a few cases
Basement membrane	No alterations detect in basement membrane	Periductal and perilobular basement membrane thickening
Blood vessels	No marked alterations observed in blood vessels	Perivascular inflammatory infiltrate Blood vessels mild dilation and congestion

Additionally, Ben-Aryeh et al.⁷ studied a group of SLE patients with no other systemic diseases and showed that they had significantly lower salivary flow rates and higher salivary sodium, calcium, magnesium, IgA and IgM concentrations when compared with normal controls.

In our study, DIF of SSs patients showed predominance of ductal IgA deposits whereas in LE, there was predominance of IgG deposits in ductal basement membrane. Other studies have already shown the importance of IgA in SS patients. Van der Reijden et al.²⁷ showed that the absolute concentrations of total IgA and total protein were significantly increased in both primary and secondary SS. Bendaoud et al.²⁸ suggested that IgA containing immune complexes could play a role in mediating the tissue injury associated with primary SS. Ben-Aryeh et al.²⁹ showed elevated salivary IgA concentrations in patients with diagnosis of SS. Berra et al.³⁰ showed that saliva IgA autoantibody against muscarinic acetylcholine receptors could be implicated in the physiopathology of the development of primary SS dry mouth and could be a new marker for differentiating SS dry mouth from non-SS dry mouth. Additionally, we showed that in SS cases with long disease duration and marked glandular parenchyma fibrosis DIF was negative. This reflects the destruction of glandular tissue, which is the substrate for autoantibodies deposition.

DIF results in salivary glands of LE patients seem to reproduce the deposition of autoantibodies in other tissues and organs. These results do not correlate with other serological parameters of the disease. The real meaning and value of DIF in minor salivary glands biopsies of LE and its usefulness as an additional exam still need further investigation and a stronger body of evidence in a greater number of cases.

Taken together, the most important of our results indicate that alterations in minor salivary glands of patients with LE and SS are distinct both in their histopathological and immunofluorescence aspects. This reveals different mechanisms of xerostomia in these conditions. Salivary gland alterations in LE patients may be a specific manifestation of the LE process (lupus sialadenitis), reflecting its multisystemic presentation, instead of an association of secondary SS and LE.

References

- Gannot G, Lancaster HE, Fox PC. Clinical course of primary Sjogren's syndrome: salivary, oral, and serologic aspects. *J Rheumatol* 2000; 27: 1905.
- Jonsson R, Kroneld U, Bäckman K, Magnusson B, Tarkowski A. Progression of sialadenitis in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 578.
- Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 869.
- Rhodus NL, Johnson DK. The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. *Quintessence Int* 1990; 21: 461.
- Jonsson R, Bratthall D, Nyberg G. Histological and sialochemical findings indicating sicca syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 635.
- Grennan DM, Ferguson M, Ghobarey AE, Williamson J, Dick WC, Buchanan WW. Sjögren's syndrome in SLE. Part 1. The frequency of the clinical and subclinical features of Sjögren's syndrome in patients with SLE. *NZ Med J* 1977; 86: 374.
- Ben-Aryeh H, Gordon N, Szargel R, Toubi E, Laufer D. Whole saliva in systemic lupus erythematosus patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 696.
- Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 637.
- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999; 8: 586.
- Anttila SS, Knuutila MLE, Sakki TK. Depressive symptoms as an underlying factor of the sensation of dry mouth. *Psychosom Med* 1998; 60: 215.
- Field EA, Longman LP, Bucknall R, Kaye SB, Higham SM, Edgar WM. The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997; 35: 96.
- Fox PC. Management of dry mouth. *Dent Clin North Am* 1997; 41: 863.
- Longman LP, Higham SM, Bucknall R, Kaye SB, Edgar WM, Field EA. Signs and symptoms in patients with salivary gland hypofunction. *Post Grad Med J* 1997; 73: 93.
- Narhi TO, Meurman JH, Ainamo A. Xerostomia and hyposalivation. Causes, consequences and treatment in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15: 103.
- Sreebny LM. Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J* 1989; 39: 197.
- Sreebny LM, Yu A, Green A, Valdin A. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 900.
- Alarcón-Segovia D, Ibáñez G, Velazquez-Forero F, Hernandez-Ortiz J, Gonzalez-Jimenez Y. Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1974; 81: 577.
- Moutsopoulos HM, Klippel JH, Pavlidis N, et al. Correlative histologic and serologic findings of Sicca syndrome in patients

- with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 36.
22. Morbini P, Manzo A, Caporali R, et al. Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjogren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R343.
 23. Scardina GA, Spanò G, Carini F, et al. Diagnostic evaluation of serial sections of labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: E565.
 24. Jensen JL, Bergen HO, Gilboe I-M, Husby G, Axell T. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 317.
 25. Skopouli F, Siouna-Fatourou H, Dimou GS, et al. Histologic lesion in labial salivary glands of patients with systemic lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 208.
 26. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, et al. Sjogren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus - clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 882.
 27. van der Reijden WA, van der Kwaak JS, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Analysis of the concentration and output of whole salivary constituents in patients with Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 335.
 28. Bendaoud B, Pennec YL, Lelong A, et al. IgA-containing immune complexes in the circulation of patients with primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1991; 4: 177.
 29. Ben-Aryeh H, Szargel R, Gutman D. Salivary IgA in Sjögren patients. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 120.
 30. Berra A, Sterin-Borda L, Bacman S, Borda E. Role of salivary IgA in the pathogenesis of Sjögren syndrome. *Clin Immunol* 2002; 104: 49.